الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة مشق

حدوث الداء السكري بعد المعالجة بالتاكروليموس والسيكلوسبورين (دراسة مقارنة) عند مرضى زرع الكلية

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في أمراض الكلية

إشراف الأستاذ الدكتور
محمد عماد عثمان

إعداد الدكتور
محمد ياسر الثلجي

2009 -2010

الجزء النظري

- ***مقدمة :*** الداء السكري

- ***البدء الحديث للداء السكري بعد الزرع***

- ***الجزء الأول :***

1- تأثير الداء السكري بعد الزرع :

1- 1- حدوث الداء السكري بعد الزرع

2-1- القصة الطبيعية للداء السكري بعد الزرع

3-1- بقيا الطعم

4-1- بقيا المريض

5-1- السكري كعامل خطر للحوادث القلبية الوعائية

2- تشخيص الداء السكري بعد الزرع :

1-2- تشخيص الداء السكري بعد الزرع في الدراسات السريرية

2-2- تشخيص الداء السكري في عموم الناس

3- عوامل الخطر لتطور الداء السكري بعد الزرع :

1-3- عمر المريض

2-3- العرق

3-3- القصة العائلية

4-3- وزن المريض

5-3- التهاب الكبد C

6-3- المعالجات المثبطة للمناعة

7-3- عوامل أخرى

4- تأثير التثبيط المناعي على خطر تطور الداء السكري بعد الزرع وآلية حدوث الداء السكري بعد الزرع

الجزء الثاني:

5- تدبير مرضى زرع الكلية

1-5- التقييم ما قبل الزرع : 1-1-5- المسح

2-1-5- الاستشارة

2-5 - اختيار العلاج المثبط للمناعة

3-5- المراقبة المستمرة لمريض الزرع

6- تدبير السكري بعد الزرع

1-6- تدبير الأدوية المثبطة للمناعة

2-6- تدبير الداء السكري بعد الزرع:

1-2-6- مراقبة المرضى الذين يطورون داء سكري بعد الزرع:

1-1-2-6- المراقبة الشخصية لسكر الدم

2-1-2-6- مستويات الشحوم

3-1-2-6- الخضاب الغلوكوزي

4-1-2-6- اختلاطات الداء السكري

5-1-2-6- البيلة الالبومينية

2-2-6- المقاربة لتدبير الداء السكري بعد الزرع:

1-2-2-6- المعالجة غير الدوائية

2-2-2-6- المعالجة الدوائية بدواء وحيد

3-2-2-6- المعالجة الدوائية الفموية المشتركة

4-2-2-6- الأنسولين مع أو بدون دواء فموي

5-2-2-6- الأنسولين كمعالجة وحيدة

3-2-6- معالجة اضطرابات الشحوم وارتفاع التوتر الشرياني

مقدمة

الداء السكري Diabetes mellitus

يعتبر الداء السكري واحداً من الأمراض المزمنة الأكثر شيوعاً، مع شيوع يقدر بـــ 176 مليون في عام 2000. من المتوقع أن يزداد شيوع المرض في السنوات القادمة بما أن سكان البلدان المتقدمة سيصبحون أكثر بدانة وخمولاً مع زيادة في معدل الأعمار ليصل عدد المصابين في العالم إلى 370 مليون في عام 2030(1).

إنّ الاختلاطات الاستقلابية الحادة للداء السكري مرتبطة مع معدل وفيات عالية وبشكل خاص فرط سكر الدم مفرط الازمولية (15%) والحماض الخلوني (5%)، إن الإنذار في هذه الحالات أسوء بكثير في المرضى المتقدمين في العمر وأولئك مع سبات أو انخفاض في الضغط الشرياني (2).

صنّفت الجمعية الأمريكية لأمراض القلب American Heart Association (AHA) الداء السكري كعامل خطر كبير مستقل للداء القلبي الوعائي Cardiovascular disease(CVD) (3-8).

تتضمن تظاهرات الداء القلبي الوعائي : داء القلب الإكليلي العصيدي Atherosclerotic Coronary Heart Disease(CHD)، قصور القلب(اعتلال العضلة القلبية السكري)، احتشاء العضلة القلبية، النشبة الدماغية، داء الأوعية المحيطية(7).

إن خطر النشبة الدماغية هو أعلى بمعدل مرتين إلى أربع مرات في المرضى السكريين(7-9). أكثر من ذلك، فإن المرضى السكريين الذين يطورون داء قلبي وعائي لديهم بقيا أقل من أولئك الذين يطورون داء قلبي وعائي بدون سكري (8-11). في الواقع، اُعتبر الداء القلبي الوعائي سبباً للموت في حوالي 65% من المرضى مع سكري (12).

بالإضافة لخطر الاختلاطات الوعائية في الشرايين الكبيرة Macrovuscular فإن السكري يرتبط باختلاطات طويلة الأمد تصيب الأوعية الصغيرة Microvascular والتي تضم : اعتلال الأعصاب واعتلال الشبكية واعتلال الكلية وسوء الوظيفة الجنسية .

إن اعتلال الكلية السكري هو السبب الأكثر شيوعاً للقصور الكلوي المزمن النهائي في الولايات المتحدة وأوروبا(13). بعد 20 سنة من الإصابة بالداء السكري فإنّه تقريباً كل المرضى مع داء سكري نمط1 وأكثر من 60% من المرضى مع داء سكري نمط 2 لديهم درجة من اعتلال الشبكية السكري والتي يمكن أن تتقدم إلى العمى(14). يعتبر الأن الداء السكري هو السبب المؤدي للعمى في البلدان المتقدمة مسبباً12.000 – 24.000 حالة جديدة كل سنة (16–15).

البدءالحديث للداءالسكري بعدالزرع: New-Onset Diabetes After transplantation

عُرف الداء السكري و اضطراب تحمل السكر كاختلاط لزرع الأعضاء منذ عدة سنوات. تراوحت نسبة حدوث الداء السكري التالي لزرع الأعضاء في الدراسات بين 2–53% (17). من الصعب تحديد الرقم الدقيق لنسبة حدوث الداء السكري بعد الزرع وذلك بسبب اختلاف الدراسات في تعريف الحالة، حيث استخدمت عدة معايير تشخيصية .

على الرغم من الحدوث المرتفع ظاهرياً للداء السكري بعد الزرع، فإن المرضى لم يمسحوا بشكل روتيني دائماً، ولذلك فإنه تم تقييم الحالة بشكل خاطئ (18)، ومع ذلك فإنه من الواضح أن تطور الداء السكري بعد الزرع لديه نتائج خطيرة على المريض والطعم، تقترح الدراسات أن تطور الداء السكري بعد الزرع مرتبط مع بقيا منخفضة للطعم والمريض (21–19). بالإضافة لعوامل الخطر الأخرى للداء السكري بعد الزرع، تقترح الدراسات أن الأنظمة المثبطة للمناعة يمكن أن تُفسِّر درجة كبيرة من الخطر المتزايد لتطور الداء السكري بعد الزرع (22).

على كل حال، تتنوع المعالجات المثبطة للمناعة في درجة تحريضها للداء السكري، فلذلك فإن خيار المعالجة المثبطة للمناعة يمكن أن يؤثِّر بشكل كبير على تطور الداء السكري بعد الزرع.

في الخلاصة، فإن الداء السكري هو اختلاط خطير ويمكن أن يؤثر بشكل عكسي على بقيا المريض والطعم ونوعية الحياة، كما يُقترح أن المسح المناسب والتدبير الجيد قبل وبعد الزرع يمكن أن يقلل من خطر تطور الداء السكري، لذلك فإن الكشف المبكر والعلاج المناسب للمرضى الذين طوروا داء سكري يمكن أن يخفف من العقابيل الطويلة الأمد للداء السكري بعد الزرع.

الجزء الأول

1- تأثير الداء السكري بعد الزرع

الداء السكري هو الاختلاط طويل الأمد الأكثر خطورة بعد الزرع خصوصاً في حال لم يضبط بشكل جيد، تقترح الدراسات السريرية أن مرضى زرع الكلية والذين يحدث لديهم داء سكري بعد الزرع هم على خطر أعظم للإصابة باختلاطات الطعم (الرفض، خسارة الطعم، الإنتان) (23).

زيادة سكر الدم المزمن المرافق للداء السكري يحمل خطر طويل الأمد على كل من الاختلاطات الوعائية الكبيرة والدقيقة، كما أن الداء السكري بعد الزرع يزيد من تكاليف العلاج لمريض الزرع. حيث تزيد تكلفة المريض الذي حدث لديه داء سكري بعد زرع الكلية بنهاية السنة الأولى من الزرع بمقدار 12.000 -13.000 دولار عن ذاك المريض بدون سكري، وأعلى بمقدار 19.000 -22.000 دولار بنهاية السنة الثانية (24).

1-1- حدوث وشيوع الداء السكري بعد الزرع

لم يقدر شيوع الداء السكري بعد الزرع بشكل جيد في الدراسات المختلفة بسبب الافتقار إلى التعريف الدقيق للداء السكري. اعتمدت معظم التعاريف السابقة للداء السكري على قياس سكر الدم العشوائي أو قياس سكر الدم الصيامي >140ملغ %. لم تضم الدراسات السريرية اختبار تحمل السكر الفموي Oral Glucose Tolerance Test(OGTT) لتحديد الشيوع الدقيق لاضطرابات السكر لدى مرضى زرع الكلية. قاد هذا الاختلاف في التعاريف إلى اختلافات واسعة في الشيوع للداء السكري (25- 17)، كما أن فترات المراقبة لمعظم الدراسات كانت قصيرة جداً (بعضها أقل من سنة) فقللت بذلك من التقدير الحقيقي للسكري. إن شيوع الإصابة يزداد مع تقدم الزمن بعد الزرع، حيث أنه من الممكن أن يتطور بعد عدة سنوات (26). تم مراجعة شيوع الداء السكري بعد الزرع في البالغين من قبل Montori وزملائه، حيث ذُكر أن شيوع الداء السكري بعد زرع

القلب والكبد والكلية خلال سنة واحدة تراوح بين 2-53%(17)، في هذا التحليل ذُكر أن البروتوكول العلاجي المثبط للمناعة فسَّر حوالي 74% من الاختلاف في الشيوع. ذُكر في دراسة راجعة في الولايات المتحدة أن الشيوع بين 11659 مريض زرع كان 9.1% بعد 3 أشهر و16% بعد 12 شهور و24 % بعد 36 شهر (27).

2-1- القصة الطبيعية للداء السكري بعد الزرع :

تتشابه القصة السريرية للمريض السكري بعد زرع الكلية مع القصة السريرية التقليدية لمريض الداء السكري نمط2، حيث أن البدء مخاتل ويمكن للمرضى أن يكونوا غير عرضيين لعدة سنوات قبل أن تتظاهر الأعراض سريرياً(28). بالإضافة إلى ذلك، فإن الداء السكري بعد الزرع لا يستمر بشكل دائم، حيث أنه يمكن أن يتراجع حتى بدون علاج خلال أسابيع أو أشهر (29). يمكن أن يستمر اضطراب تحمل السكر الفموي لمدة 26 شهر بعد الشفاء من السكري(29). الطبيعة غير العرضية والعابرة للداء السكري بعد الزرع قد تجعل من الداء السكري بعد الزرع صعب التشخيص .

يتضمن تطور الداء السكري بعد الزرع مرحلتين مميزتين :

1- المرضى هم مبدئياً على خطر متزايد أثناء الـــ6 أشهر الأولى بعد الزرع .

2- يزداد عدد المرضى الذين يطورون داء سكري بعد الزرع مع مرور الوقت بعد ذلك(30-26) .

ذُكر هذا في دراسة على 2078 مريض زرع كلية والذي كانت فيه نسبة المرضى الذين طوروا داء سكري بعد الزرع خلال الستة أشهر الأولى 5.9% ، لكن ازدادت النسبة بشكل خطي مع الوقت لتصبح 7.1% عند سنة، 10.4% بعد 3 سنوات، 13.2% بعد 5 سنوات، 20.5% بعد10 سنوات، 29.8% بعد 15سنة.

3-1- بقيا الطعم: في المرضى بدون داء سكري، ازدادت بقيا الطعم لمدة عشر سنوات من 55-60% في عام 1970 لتصل إلى 86% في الأعوام 1988- 1997.

بالإضافة للتحسن في معدل بقيا الطعم، فإن معدل الوفيات قد استمر بالتراجع (31). جزء كبير من هذه الوفيات يمكن أن يُعزى للوفاة مع طعم وظيفي و الذي يُفسّر حوالي 43%من خسارة الطعوم (31).

تذكر التقارير أن حدوث الداء السكري بعد الزرع يترافق مع وظيفة طعم طويلة الأمد ضعيفة بالإضافة إلى انخفاض في معدل بقيا المرضى (32). ذكرRoth ورفاقه أن تطور الداء السكري بعد الزرع قد ارتبط مع نقص مميز في بقيا الطعم بعد3 و 4 سنوات (33).

	سكريين	الشاهد
بعد 3 سنوات=	%71	%86
بعد 4 سنوات =	% 45	%82

أظهر المرضى الذين حدث لديهم داء سكري بعد الزرع وظيفة طعم منخفضة بشكل مميز كما حدد بمستوى كرياتينين المصل بالمقارنة مع مجموعة الشاهد بعد 5 سنوات من الزرع (2.9ملغ % مقابل 2ملغ % على الترتيب). بقيا الطعم لمدة 12 سنة كانت أخفض بشكل مميز مقارنة مع الشاهد (48% مقابل70%). زاد الداء السكري بعد الزرع من حدوث الرفض الحاد لدى المرضى الذين أُجري لهم زرع كبد (50% مقابل الشاهد 30%) (34) .

إن سبب الانخفاض في البقيا و الوظيفة في مرضى الزرع الذين حدث لديهم داء سكري بعد الزرع غير واضح. إن تطور اعتلال الكلية السكري هو سبب محتمل لأنه أُثبت بشكل واضح أن اعتلال الكلية السكري يمكن أن يؤثر عكساً على الطعم وهو يرتبط مع معدل عالي من خسارة الطعم .

إن اعتلال الكلية السكري يمكن أن يأخذ سنوات ليتطور ولا يمكن أن يُفسِّر خسارة الطعم في المرحلة الباكرة والتي يمكن أن تكون مرتبطة مع تطور الداء السكري .

في مرضى زرع الكلية فإن الاحتمالية البديلة هي وجود ارتفاع توتر شرياني مضبوط بشكل سيء وهذا شائع في مرضى زرع الكلية مع داء سكري، والذي يمكن أن يؤثر على وظيفة الطعم وعلى بقيا الطعم بتسريع الأذية الكبية (25). إن استعمال جرعات أخفض من الأدوية المثبطة للمناعة يمكن أن تُفسِّر النسبة المتزايدة لخسارة الطعم (19). على كل حال، فإنه من المحتمل أيضاً أن العوامل الأخرى غير المدروسة في هذه الدراسات قد سببت شيوع أعلى لكلاهما الداء السكري وخسارة الطعم .

<u>4-1- بقيا المريض:</u>

بالإضافة إلى النتائج السيئة على بقيا ووظيفة الطعم، فقد ذكرت بعض الدراسات(28,36,37) أن حدوث الداء السكري بعد الزرع ينقص من معدل بقيا المريض (38- 33-19)، ذكر آخرون نتائج متناقضة.

في دراسة واحدة، كانت بقيا المريض لمدة سنة بعد الزرع 83% للسكريين مقابل 98% لغير السكريين (37) وبعد سنتين كانت 67% للسكريين مقابل 83% لغير السكريين، البقيا لأمد أطول للمرضى مع داء سكري يمكن أن تكون متناقصة بالمقارنة مع المرضى بدون سكري (36).

في دراسة على 978 مريض زرع كلية، 6.7% من المرضى طوروا سكري بعد الزرع، وهولاء كان لديهم بقيا أقصر بشكل مميز مقارنة مع المرضى الذين لم يطوروا داء سكري(28). أثبتت دراسة لاحقة أن بقيا مرضى الزرع تتأثر بشكل سلبي بالداء السكري قبل وبعد الزرع. إن تطور الداء السكري بعد الزرع لدى المرضى الأقل من 55 سنة مرتبط مع خطر مرتفع بشكل خاص للموت (39). السبب لماذا فشلت بعض الدراسات في إثبات تأثير الداء السكري بعد الزرع على بقيا المريض غير واضح. لكن يمكن أن يُعزى إلى عدد المرضى القليل المتضمنين في الدراسة (38) أو للتحسن في تدبير المرضى (19). الشيوع المتزايد للإنتان والخطر المتزايد المرتبط بإنتان الدم في مرضى الزرع المصابين بالداء السكري يمكن أن يُفسِّر المواتة المتزايدة. دعمت هذه

النظرية من قبل دراستين أُجريتا على مرضى زرع الكلية. ذكر Sumrani وآخرون (30) أن الإنتان كان اختلاط كبير لدى مرضى زرع الكلية المصابين بالداء السكري، حيث شوهد لدى 54% من المرضى السكريين بالمقارنة مع 17% مع مجموعة الشاهد(30). على الرغم من عدم وجود اختلاف في الوفيات بين المجموعتين، كل الوفيات الخمسة مع مجموعة السكريين كان بسبب الإنتان بالمقارنة مع واحدة فقط مع مجموعة الشاهد. بشكل مشابه ذكر Miles وآخرون أن تكرار الإنتان كسبب للوفاة كان أعظم في مرضى زرع الكلية مع داء سكري بالمقارنة مع أولئك بدون سكري (19).

في مراجعة لدراسات على مرضى زرع الكبد ذكر Benhamonad and penlonis أن شيوع الرفض الحاد ومعدل الوفيات خلال أول سنتين بعد الزرع كان أعلى بشكل مميز في المرضى مع داء سكري بعد الزرع (35). على كل حال، من الصعب معرفة العلاقة الدقيقة بين تطور الداء السكري بعد الزرع ومعدل الوفيات الباكرة بعد الزرع.

5-1- السكري كعامل خطر لـــCVD:Diabetes as a risk factor for CVD يُعتبر الـــCVD السبب الأكثر شيوعاً للموت لدى مرضى زرع الكلية في الولايات المتحدة الأمريكية(40) .

إن حدوث احتشاء العضلة القلبية هو أعلى بمعدل 3-5 مرات في مرضى زرع الكلية مقارنة مع عموم الناس (41). لذلك فإنه من غير المدهش أن يكون الشيوع الكلي للموت بسبب قلبي هو أعلى وبشكل مميز في مرضى زرع الكلية مقارنة مع عموم الناس (41).

بالإضافة لأُهبة مرضى زرع الكلية لـــCVD، فإن الداء السكري بعد الزرع له تأثير مميز على خطر الموت من الاختلاطات القلبية الوعائية .

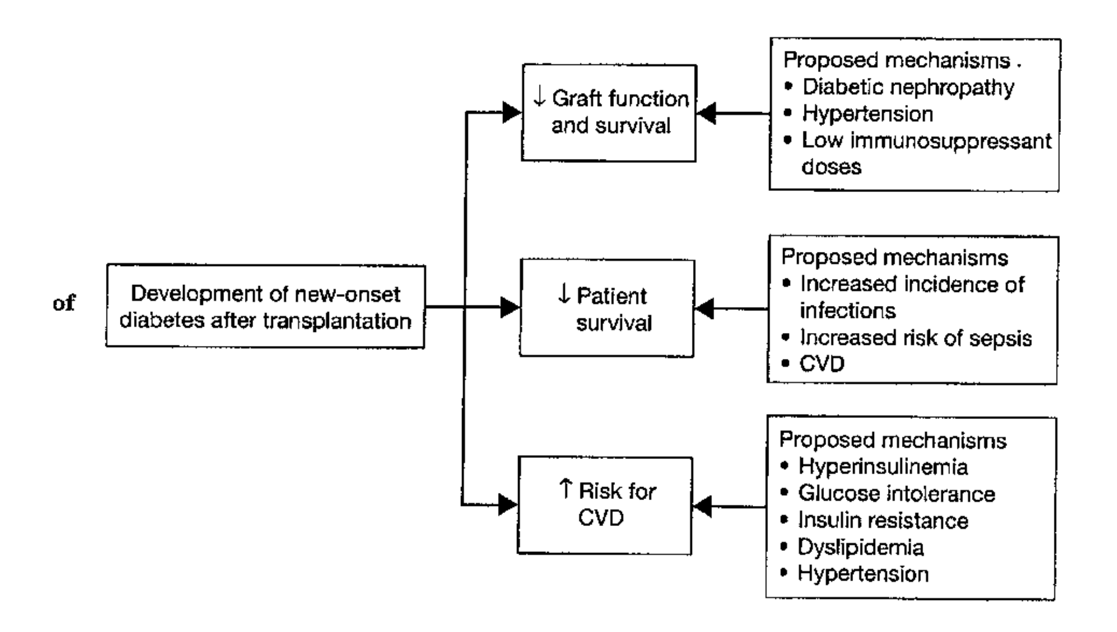
تبين أن الموت الناجم عن داء قلبي إقفاري هو أعلى بـــ20.8 مرة لدى مرضى الزرع مع داء سكري مقارنة مع عموم الناس (43)، وهذا ليس مدهشاً بما أن الـــCVD هو سبب للموت في 65% تقريباً من الأشخاص مع داء سكري (12). في دراسة واحدة

مجراة على مرضى زرع الكلية، وجِدَ أن الداء السكري هو العامل الأكثر أهمية لحدوث الداء الوعائي الدماغي والداء الوعائي المحيطي (44).

في دراسة لاحقة، فإن الداء السكري حمل الخطر الأعلى للداء القلبي الاقفاري Ischemic Heart Disease(IHD) في مرضى زرع الكلية خلال فترة سنة بعد الزرع (45). هذا الخطر لـــ IHD المرتبط مع الداء السكري كان أعلى بشكل كبير لدى مرضى زرع الكلية مقارنة مع عموم الناس وخاصة بين النساء (Framingham Heart Study). يبدو أن الأشخاص مع داء سكري لديهم خطر متزايد للوفيات بسبب الـــ CVD، وأن خطر الـــ CVD هو أعلى بشكل كبير في مرضى الزرع الذي يطورون داء سكري بعد الزرع مقارنة مع أولئك الذين لم يطوروا داء سكري (45). لم يتضح السبب وراء الخطر المتزايد لوفيات ومراضة الـــCVD لدى مرضى الزرع الذين يطورون داء سكري بعد الزرع، على الرغم من أن كلاهما: فرط أنسولين الدم وعدم تحمل السكر ذُكرا كعاملي خطر للتصلب العصيدي لدى عموم الناس(48-46) .

أكثر من ذلك، فإن قيم سكر الدم الصباحي والتي هي بالحدود العليا الطبيعية (86-108ملغ %) هي مرتبطة مع خطر متزايد لوفيات الـــCVD في الرجال متوسطي العمر والأصحاء ظاهرياً وغير سكريين(49). إن مرضى الزرع لديهم ميل أن يكونوا مقاومين للأنسولين ولديهم أيضاً شيوع متزايد لاضطرابات الشحوم وارتفاع التوتر الشرياني، يعتقد أن هذه العوامل كلها تساهم بشكل كبير في وفيات الـــCVD في مرضى الزرع (28,35).

في الخلاصة: إن حدوث الداء السكري بعد الزرع مرتبط بانخفاض في الوظيفة والبقيا طويلة الأمد للطعم وانخفاض في معدل البقيا للمرضى مع زيادة خطر المراضة والمواتة من منشأ قلبي .



2- تشخيص الداء السكري بعد الزرع:

__1-2- تشخيص الداء السكري بعد الزرع في الدراسات السريرية:__

الصعوبة الرئيسية في التقدير الدقيق لمعدل حدوث الداء السكري بعد الزرع هو الافتقار إلى تعريف دقيق وواضح وموحد في معظم الدراسات .

اُشتقت معظم التعاريف للداء السكري في الدراسات عن حدوث الداء السكري بعد الزرع من قياس سكر الدم الصيامي عندما يكون ≤ 140ملغ %، التعريف المستخدم الأكثر شيوعاً كان الحاجة للأنسولين لفترة لا تقل عن 30 يوم بعد الزرع. تسبب هذا التعريف في تقدير خاطئ لمعدل حدوث الداء السكري بعد الزرع، لأنه استبعد المرضى المعالجين بخافضات السكر الفموية، وأولئك المرضى مع زيادة غير عرضية في سكر دم والمرضى مع اضطراب في سكر الدم الصيامي(Impaired Fasting Glucose(IFG والمرضى مع اضطراب تحمل السكر(Impaired Glucose Tolerance (IGT. كما أن هذا التعريف لم يُعرِّف المرضى مع داء سكري سابق والذي تفاقمت أرقامه بعد الزرع. بشكل نهائي لم يميز هذا التعريف بين المرضى مع بدء جديد للداء السكري عن أولئك مع إساءة للداء السكري .

لقد أُقترح اعتماد معايير الجمعية الأمريكية للداء السكري American Diabetes Association (ADA) لتشخيص الداء السكري بعد الزرع (28).

في هذه المجموعة من المرضى، يمكن أن يكون من الهام بشكل خاص اعتبار IGT,IFG بسبب احتمالية أن تكون هذه العوامل هامة في توقع تطور الداء السكري بعد الزرع .

2-2- تشخيص الداء السكري في عموم الناس:

حددت الجمعية الأمريكية للداء السكري ومنظمة الصحة العالمية WHO World Health Organization المعايير لتشخيص الداء السكري في عام 1999 (50).

معايير الـ WHO،ADA لتشخيص الداء السكري :

*** المعايير لتشخيص الداء السكري :**

1- اعراض الداء السكري + تركيز سكر الدم العشوائي ≤ 200 ملغ%، تعريف العشوائية : أي وقت من اليوم بدون النظر لوقت الوجبة الأخيرة . وتتضمن الأعراض : تعدد بيلات، عطاش، خسارة وزن غير مفسرة .

أو 2- سكر الدم الصيامي ≤ 126 ملغ% يُعرَّف الصيام: لا مدخول حروري لمدة 8 ساعات على الأقل.

أو 3- سكر الدم ≤ 200 ملغ% بعد ساعتين من اختبار تحمل سكر الدم الفموي وينجز الاختبار بتحميل 75غ غلوكوز منحل بالماء .

*** المعايير لتشخيص الـ IGT, IFG :**

1- FPG < 110ملغ %= طبيعي

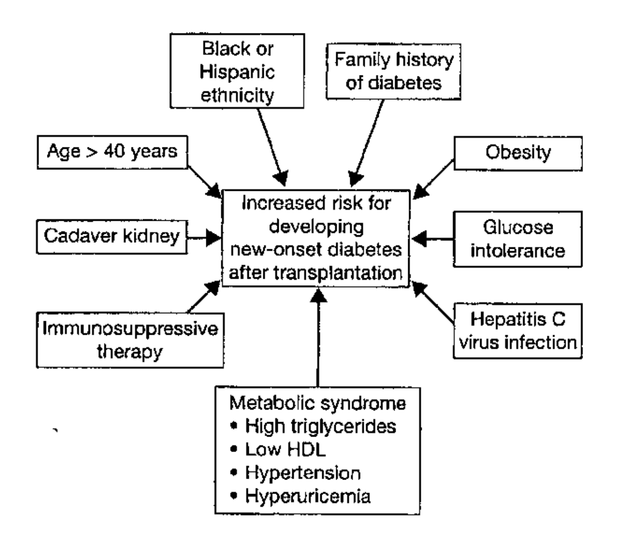
2- 126> FPG ≤ 110 ملغ % = **IFG**

3- اختبار سكر الدم الفموي :- سكر الدم بعد ساعتين < 140ملغ= طبيعي

IGT= 140 ≤ سكر الدم بعد ساعتين <200–

3– عوامل الخطر لتطور الداء السكري بعد الزرع:

إن القدرة على توقع أياً من المرضى سيطور داء سكري بعد الزرع سيكون ذو فائدة عظيمة في انتقاء الأدوية المثبطة للمناعة وفي تحديد المرضى الذين يحتاجون لمراقبة أكثر. على الرغم من أنه لم يحدد بشكل واضح عوامل الخطر للداء السكري بعد الزرع، إلا أنه وجد عدة عوامل يمكن أن تحرض تطور الداء السكري بعد الزرع.



إن الأخذ بالحسبان مثل هذه العوامل هو جزء أساسي في التحضير السريري للمرضى قبل الزرع ويمكن أن يستخدم لاختيار النظام العلاجي المناسب وإنقاص خطر تطور الداء السكري بعد الزرع.

بشكل واضح، على الرغم من أن بعض هذه العوامل الشخصية مثل العمر والعرق هي غير قابلة للتعديل إلا أن لها تأثير مميز في قرار تدبير مريض الزرع (27).

3–1 عمر المريض: يبدو أن حدوث الداء السكري بعد زرع الكلية يتعاظم في المرض المتقدمين في العمر. عند أخذ موجودات عدد من الدراسات في الحسبان فإن خطر تطور الداء السكري بعد الزرع يبدو أنه يتزايد بعد عمر 40 سنة

(51,37,30,22)، كما ذُكِر أن التقدم في العمر مرتبط ببقيا منخفضة للطعم والمريض وبمراضة متزايدة من الإنتان (30).

2-3 العرق: يوجد دليل قوي أن الأميركان السود والأميركان الاسبان لديهم خطر متعاظم لتطور الداء السكري بعد الزرع أكثر من عموم الناس البيض(30-21). الشيوع المختلف للداء السكري بعد الزرع في المرضى من أعراق مختلفة يمكن أن يعكس الحرائك(pharmacokinetics) المختلفة والتأثيرات المحرضة للداء السكري للأدوية المثبطة للمناعة(17). بالمقارنة مع البيض يحتاج الأميركان السود زيادة في جرعة التاكروليموس بمقدار 37% لتحقيق تراكيز دموية مماثلة. على الرغم من ذلك، فإن هذا الدواء يحرض الداء السكري أكثر من السيكلوسبورين بمعدل أكثر من خمس مرات وبشكل خاص لدى الاميركان السود مقارنة مع الاميركان البيض (52,27).

3-3-القصة العائلية: الداء السكري نمط 2 هو حالة معقدة تتضمن اشتراك عوامل بيئية وجينية، تقترح الدراسات أن مثل هذه العوامل يمكن أن تكون متورطة في إحداث الداء السكري بعد الزرع (53). على سبيل المثال، يوجد بعض التقارير تشير إلى أن القصة العائلية للداء السكري يمكن أن تُنبئ بتطور الداء السكري بعد الزرع، ذكرت دراسة واحدة زيادة بمقدار سبع أضعاف في شيوع الداء السكري بعد الزرع لدى المرضى مع قصة عائلية إيجابية للداء السكري (30,29). بشكل مشابه، فإن مرضى زرع القلب لديهم زيادة في حدوث الداء السكري بعد الزرع عندما يكون لديهم أحد أقارب الدرجة الأولى مصاب الداء السكري مقارنة بأولئك الذين ليس لديهم أحد الأقارب مصاب بالداء السكري (54). ذُكر أن حدوث الداء السكري بعد الزرع هو أعلى لدى الأشخاص ذوو HLA معينة، على كل حال، نتائج هذه الدراسات(51) متضاربة وتضم عدد قليل من المرضى. بالنتيجة فإن نمط الـــ HLA لا يمكن أن يُعتبر كعامل خطر لبدء الداء السكري بعد الزرع .

4-3- وزن المريض: تتطور البدانة بشكل متكرر بعد زرع الكلية وهي مرتبطة ببقيا طعم ومريض منخفضة (55- 20). البدانة الجذعية هي أيضاً عامل خطر لتطور مقاومة الأنسولين (56)، زيادة الوزن هي مرتبطة مع تطور الداء السكري بعد الزرع في معظم الدراسات (37,29,27,21,19). على كل حال، وجدت بعض الدراسات أن العلاقة ضعيفة بين تطور الداء السكري بعد زرع الكلية ووزن الجسم أو مشعر كتلة الجسم (30,17). على الرغم من ذلك، فإن البدانة هي عامل خطر معروف للداء السكري نمط 2، ومن المحتمل أن مشعرات أخرى مثل الشحم داخل البطن ونسبة الورك/الخصر يمكن أن تكون عوامل خطر أكثر أهمية للداء السكري بعد زرع الكلية من وزن الجسم الكلي أو مشعر كتلة الجسم BMI.

5-3- الإصابة بفيروس التهاب الكبد C: يبدو أن تطور الداء السكري بعد زرع الكبد مرتبط مع التشخيص السابق للزرع بالتهاب الكبد C (57). أكثر من ذلك، فإن تطور الداء السكري بعد زرع الكبد لدى المرضى مع التهاب كبد C مرتبط مع زيادة في كلاً من الوفيات الكلية وتلك المرتبطة بالانتان. الإصابة بالتهاب الكبد C مراضة مميزة في مرضى زرع الكلية والتي تحدث في 40% من المرضى، وهي مرتبطة مع خطر متزايد لخسارة الطعم والوفيات (58). أكثر من ذلك، فقد أُثبتت علاقة قوية بين الإصابة بالتهاب الكبدC وتطور الداء السكري بعد الزرع وخصوصاً في المرضى المعالجين بالتاكروليموس (58). في دراسة حديثة كان الخطر التجميعي غير المعدل لحدوث الداء السكري بعد 3 أشهر من الزرع 15.6% وبعد 12 شهر كانت النسبة 25.6% وبعد 36 شهر كانت النسبة 35.4%بالمقارنة مع 8.8% بعد 3 أشهر و15.4% بعد 12 شهر و 23.4% بعد 36 شهر من المرضى سلبيي HCV عند مرضى زرع الكلية (27) .

بشكل واضح فإن المراقبة والوقاية من الداء السكري بالتوافق مع تدبير الـــHCV بمضادات الفيروسات ستكون أهداف أساسية بعد زرع الكلية وخصوصاً في المرضى مع HCV إيجابي.

3-6- المعالجات المثبطة للمناعة: أثبتت الدراسات أن العلاج المثبط للمناعة يزيد الخطر لتطور الداء السكري بعد الزرع (22) . ارتبطت الكورتيكوستيروئيد بشكل واضح بحدوث متزايد لاضطراب تحمل السكر والداء السكري بعد الزرع (59,51,36,29). بالنظر للأدوية المثبطة للمناعة الأخرى، فقد ذُكر أن التاكروليموس يُحدث الداء السكري بمعدل حتى خمس مرات أكثر من السيكلوسبورين (27) .

3-7- عوامل أخرى: إن قيم سكر الدم التي تتراوح بين 110- 126ملغ% أو قيم سكر الدم بعد الطعام بين 140- 200 ملغ% أو كلاهما يمكن أن تزيد خطر تطور الداء السكري بعد الزرع. إن وجود مركبات أخرى من المتلازمة الاستقلابية (مثل فرط الشحوم الثلاثية أو ارتفاع التوتر الشرياني أو فرط حمض البول) يمكن أن تكون مشعرات مفيدة على الرغم من صعوبة معرفة دور هذه المشعرات بسبب جود قصور أعضاء قبل الزرع.

4- تأثير التثبيط المناعي على خطر تطور الداء السكري بعد الزرع و آلية حدوث الداء السكري:

تقترح الأدلة أن الأدوية المثبطة للمناعة المستخدمة في زرع الكلية تُفسِّر جزء كبير من خطر حدوث الداء السكري بعد الزرع (60)، تتنوع الأدوية في درجة إحداثها للداء السكري. إن العلاقة بين المعالجة بالكورتيكوستيروئيد وحدوث الداء السكري بعد الزرع هي واضحة (57,51,36,29). إن حدوث الداء السكري في مرضى الزرع الذين يعالجون بالبريدنيزولون قد يصل إلى حدود 46%(61). على كل حال، يبدو أن التأثير المحدث للداء السكري للكورتيكوستيروئيد يتعلق بالجرعة(62).

بشكل عكسي، فإن إنقاص جرعة البريدنيزولون في مرضى زرع الكلية إلى 5ملغ / يوم بعد سنة من الزرع مرتبط مع تناقص في نسبة المرضى الذين لديهم عدم تحمل سكر من 55% حتى 34%(25). حدوث الداء السكري المرتبط بالكورتيكوستروئيد هو أيضاً مرتبط بمدة المعالجة. في دراسة واحدة 75.6% من مرضى زرع الكلية والذين طوروا

داء سكري بعد الزرع أظهروا ارتفاع في أرقام السكر خلال أسبوعين من المعالجة بالميتيل بريدنيزولون وتزداد احتمالية حدوث الداء السكري بعد المعالجة بالميتيل بريدنيزولون طالما ازدادت مدة المعالجة (36). سيلاحظ أن سحب الكورتيكوستيروئيد أو إنقاص الجرعة يمكن أن ينقص حدوث الداء السكري بعد الزرع، ارتبطت هذه الاستيراتيجية مع خطر متزايد لرفض الطعم والذي يمكن بدوره أن يزيد الحاجة للستيروئيد وبالتالي حدوث الداء السكري(64). في دراسة قيّمت سحب الكورتيكوستيروئيد في 84 مريض زرع كلية كان هناك نقص 10% في معدل حدوث الداء السكري مقارنة مع المرضى الذين بقوا محافظين على الستيروئيدات. على كل حال، 26% من المرضى الذين سحبوا الكورتيكوسيتروئيد أعيد لهم لاحقاً بسبب بدء حدوث الرفض (64). 7 مرضى من أصل 8 مرضى زرع كلية و الذين حدث لديهم داء سكري وأوقفوا الستيروئيد استطاعوا أن يوقفوا المعالجة للداء السكري (أنسولين، خافضات فموية) ضمن أربعة أشهر من إيقاف الستيروئيد، على الرغم من أن أثنين من هولاء المرضى طوروا رفض حاد وعاودوا استئناف المعالجة بالستيروئيد(63).

إن الآلية الأساسية للكورتيكوستيروئيدات في إحداث الداء السكري هو مقاومة الأنسولين.

يتظاهر هذا بزيادة في إنتاج الغلوكوز من قبل الكبد ونقص في قبط الغلوكوز من قبل الأنسجة المحيطية مثل العضلات والنسج الدهنية، يوجد دليل أيضاً ليقترح أن المعالجة بالكورتيكوستيروئيد يمكن أن ينقص من استجابة الأنسولين لتحميل الغلوكوز ويمكن أن يقود إلى عوز الأنسولين (65).

إن مثبطات الكالسينيورين مرتبطة مع حدوث متزايد للداء السكري بعد الزرع. في تحليل حديث، فإن الحدوث التجميعي غير المعدل للداء السكري بعد الزرع في المرضى المعالجين بالتاكروليموس كان13.5 % بعد3أشهر 22.1% بعد 12 شهر 31.8 %بعد 36 شهر بالمقارنة مع أولئك المعالجين بدون تاكروليموس:7.8% بعد 3 أشهر و14.2%

بعد 12 شهر و21.9% بعد 36 شهر، بقي هذا الاختلاف مميز بعد تعديل عوامل الخطر المتعددة (27).

على الرغم من أن التاكروليموس و السيكلوسبورين مرتبطان مع خطر متزايد لحدوث الداء السكري بعد الزرع، تشير الدراسات السريرية إلى أن التاكروليموس مرتبط مع خطر أعلى للإصابة بالداء السكري واضطراب تحمل السكر من السيكلوسبورين لدى مرضى زرع الكلية والكبد و البنكرياس والرئة والخلايا الجذعية (69-66). وجد في عدد من الدراسات المجراة على مرضى زرع الكلية أن الخطر لتطور الداء السكري بعد الزرع مزداد بمقدار حتى 5 أضعاف مع التاكروليموس بعد سنة من زرع الكلية بالمقارنة مع السيكلوسبورين (68، 65). وجد أن المستويات العالية عند اللحظة صفر للتاكروليموس(trough level) أثناء الشهر الأول بعد الزرع (خصوصاً >15 نغ/مل) عامل خطر لحدوث كلاهما الـــIFG والداء السكري بعد الزرع (70).

الحدوث الأعظم للداء السكري بعد الزرع لدى متلقي التاكروليموس مقارنة مع متلقي السيكلوسبورين أثبتت في دراسة حديثة مستقصية حدوث الداء السكري قبل وبعد زرع الكلية (24)، وجدت هذه الدراسة أن حدوث الداء السكري بعد سنتين من الزرع لدى متلقي التاكروليموس أعلى بمعدل 70% مقارنة مع متلقي السيكلوسبورين، يقترح هذا الدليل أن المرضى الذين يتلقون تاكروليموس ولكن ليس أولئك الذين يتلقون سيكلوسبورين استمروا في إحداث الداء السكري بعد الزرع. ذُكر أن حدوث الداء السكري بعد زرع الكبد كان 26.6 %مع التاكروليموس و 16.1 % مع السيكلوسبورين. في زرع البنكرياس كان حدوث الداء السكري أعلى لدى متلقي التاكروليموس 26.3 % مقارنة مع أولئك مع متلقي السيكلوسبورين 8.5% (68).

كان معدل حدوث الداء السكري لدى مرضى زرع الرئة المعالجين بالتاكروليموس أعلى بمعدل 12 ضعف مقارنة مع المرضى المعالجين بالسيكلوسبورين (69). يدعم هذه الموجودات تحليل أُجري لتسع دراسات على مرضى زرع الكلية والكبد والقلب، ووجد

أن خطر حدوث الداء السكري بعد الزرع هو أربعة أضعاف أقل لدى متلقي السيكلوسبورين: 24 مريض من أصل 806 مريض لمجموعة السيكلوسبورين ، 116 مريض من أصل 1000 مريض لمجموعة التاكروليموس (71). يبدو أن الاميركان السود حساسين بشكل خاص لتأثيرات التاكروليموس المحدثة للداء السكري .

ذكر أن حدوث الداء السكري لدى الاميركان السود المعالجين بالتاكروليموس بعد زرع الكلية بحدود 36.3% بالمقارنة 8.3% عند المعالجة بالسيكلوسبورين (52).

كان التأثير المحدث للداء السكري المرتبط بالتاكروليموس قابل للعكس في بعض المرضى، بعد سنتين 7% من البيض و2% من السود الاميركان كانوا قادرين على إيقاف الأنسولين.

يبدو أن السيكلوسبورين والتاكروليموس يُحرِّضان حدوث الداء السكري عن طريق (72):

- سمية مباشرة لخلايا B البنكرياسية.
- نقص في اصطناع الأنسولين.
- نقص في إفراز الأنسولين.

- يبدو أن السيكلوسبورين يسبب نقص في حجم خلاياB البنكرياسية مؤدياً إلى نقص في اصطناع وإفراز الأنسولين، على العكس من ذلك، فإن التاكروليموس أظهر أنه يسبب أذية مورفولوجية لخلاياB مؤدياً ذلك لضعف في اصطناع وإفراز الأنسولين وزيادة في مقاومة الأنسولين مع فرط في الأنسولينHyperinsulinemia. على الرغم من أنه ذكر أن كلا الدوائين يعيقان اصطناع الأنسولين، يبدو أن السيكلوسبورين يثبط كلاً من الـــ mRNA,DNA بينما يبدو أن التاكروليموس يعيق نسخ الـــ insulin mRNA. يوجد بعض الجدل حول فيما إذا كان تأثير الأدوية المثبطة للمناعة المحدثة للداء السكري هي قابلة للعكس بعد إيقاف هذه الأدوية. تقترح بعض الأدلة أن أذية خلاياB البنكرياسية يمكن

أن تكون قابلة للعكس. يوجد تشابه في آلية إحداث الداء السكري بين السيكلوسبورين والتاكروليموس.

أحياناً، يمكن للداء السكري المحدث بالتاكروليموس أن يتراجع بالتحويل للسيكلوسبورين، وهذا يقترح آليتين مختلفين للدوائيين في إحداث الداء السكري (73). ذُكر أن الداء السكري المحدث بالتاكروليموس متعلق بالجرعة.

5- تدبير مرضى زرع الكلية :

1-5-التقييم ما قبل الزرع:

1-1-5-المسح screening: على الرغم من نقص الاتفاق بين الدراسات، فقد عُرف عدد من العوامل أنها تحرض تطور الداء السكري بعد الزرع (27,22)، إن الأخذ بالحسبان لمثل هذه العوامل هو مرحلة هامة في التحضير السريري للمرضى قبل الزرع، ويمكن اعتبار هذه العوامل في اختيار النظام العلاجي المثبط للمناعة وبالتالي إنقاص خطر تطور الداء السكري. ستؤخذ القصة السريرية الكاملة أثناء التحضير للزرع، ويجب قياس سكر الدم الصيامي بفواصل منتظمة، بالإضافة لذلك سيُمسح المرضى من أجل المتلازمة الاستقلابية وعوامل الخطر القلبية الوعائية الاخرى (التدخين، القصة العائلية لــ CVD، اضطراب الشحوم) لأن كل المرضى لديهم خطر متزايد لتطوير السكري و الــCVD. يتم تشخيص المتلازمة الاستقلابية عند وجود ثلاثة أو أكثر من التالي :

1- محيط خصر > 102 سم للرجال

> 88 سم للنساء

2- شحوم ثلاثية ≤ 150 ملغ %

3- HDL < 40 عند الرجال

< 50 عند النساء

4- الضغط الشرياني ≤ $\frac{130}{85}$

5- سكر الدم الصيامي ≤ 110 ملغ %

2-1-5-الاستشارة counseling:

قبل الزرع، كل المرضى سيتم إعلامهم عن الخطر الكامن لتطوير الداء السكري بعد الزرع، وأن شهيتهم من المحتمل أن تزداد بعد الزرع والتي يمكن أن تتسبب في كسب الوزن وبالتالي زيادة خطرهم للإصابة بالداء السكري. سيُنصح المرضى بضبط وزنهم وسيتم تشجيعهم على زيادة الفعالية الفيزيائية للمساعدة في الوقاية من تطور الداء السكري. هذه النصائح هي هامة للمرضى الذين لديهم خطر لتطور الداء السكري بعد الزرع(أولئك الذين لديهم عدم تحمل للسكر). كما ينبه المرضى إلى أن البقيا طويلة الأمد للطعم تعتمد على التزامهم بالأدوية .

2-5 - اختيار العلاج المثبط للمناعة:

يجب اختيار العلاج المثبط للمناعة لكل مريض على حدة، لأنه يوجد دليل أن بعض مثبطات المناعة تحدث داء سكري أكثر من غيرها، إن انتقاء مثبط المناعة المناسب سيأخذ في الحسبان خطورة المريض للإصابة بالداء السكري و الــCVD والخطورة النسبية لكل دواء في إحداثه للداء السكري وفعالية الدواء.

خطورة الإصابة بالداء السكري هي أعلى مع الكورتيكوستيروئيد، والمشاركة مع التاكروليموس يمكن أن تضيف خطر إضافي، لذلك فإن إنقاص جرعة الكورتيكوستيورئيد سيعتبر باكراً ما أمكن، وكذلك الأمر فإن إنقاص جرعة مثبطات الكالسينيورين سيُجرى باكراً ما أمكن. سيوازن خطر الداء السكري بعد الزرع مقابل خطر تطور الرفض الحاد.

3-5- المراقبة المستمرة لمريض الزرع:

سيراقب سكر الدم الصيامي لكل المرضى بقطع النظر عن وجود داء سكري سابقاً أو عدمه. المرضى الذين شخص لديهم سابقاً داء سكري ولكن أعراضهم تراجعت سيراقبون

بشكل أكثر قرباً لأن هولاء المرضى على خطر لحدوث داء سكري. في مثل هولاء المرضى فإن تحديد الـــ ITG واضطرابات الشحوم سيقود إلى وضع إستراتيجية أكثر صرامة للوقاية من الداء السكري. قياس سكر الدم الصيامي سيجرى على عينة وريدية بعد صيام لمدة 8 ساعات على الأقل.

أشارت المعطيات من عدة دراسات حديثة المجراة على عموم الناس أن قيم الـــ OGTT المرتفعة يمكن أن تكون أكثر توقعاً للخطر المتزايد للـــ CVD والوفيات من الـــ FPG خصوصاً لدى المرضى مع الـــIGT (74,75). أكثر من ذلك، فإن معايير الـــ OGTT لتشخيص الـــITG (140-200ملغ%) ستُعرف مرضى أكثر مع الـــIGT من معايير الـــFPG (110-126 ملغ%) (51).

لإن هولاء المرضى يكون لديهم خطر متزايد للموت، فإن استعمال الـــ OGTT يمكن أن يؤمن معلومات إنذارية إضافية لـــFPG. على الرغم من أن القيمة الإنذارية لـــ OGTT لم تُحدد في مرضى زرع الكلية، فإن استعمال هذا الاختبار سيعتبر في الأشخاص مع قيم سكر دم صيامي طبيعي. أبحاث إضافية هي مطلوبة لتحديد قيمة الـــ OGTTبشكل كامل في مرضى الزرع.

6- تدبير الداء السكري بعد الزرع:

الهدف من تدبير المرضى هي تراجع أعراض الداء السكري عبر تعديل المعالجة المثبطة للمناعة ومنع الاختلاطات عبر التدبير المناسب للسكري (المراقبة، المعالجة، تثقيف المريض).

المرضى مع IGT,IFG سيعرّفون وسيعالجون باكراً لأنه يعتقد أن هذه الحالة هي عامل خطر لتطور الداء السكري (62).

1-6- تدبير الأدوية المثبطة للمناعة: تخفيض جرعة الكورتيكوستيروئيد هي خطوة علاجية لاحقة لمرضى الزرع الذين هم على خطر حدوث داء سكري، لأن هذه الإستراتيجية أظهرت تحسن عدم تحمل السكر أثناء السنة الأولى بعد الزرع (62).

إن إنقاص جرعة البريدنيزولون إلى 5ملغ / يوم بنهاية السنة الأولى مرتبط بنقص في نسبة المرضى الغير متحملين الغلوكوز من 55% إلى 34% (62). أي إنقاص في جرعة الكورتيكوستيروئيد سيوازن مع الخطر المتزايد المحتمل للرفض المرتبط مع هكذا معالجة(67). اقترحت المعطيات في مرضى زرع الكبد أن التحويل إلى السيكلوسبورين يمكن أن يكون مفيد في المرضى المعالجين بالتاكروليموس الذي يطورون داء سكري بعد الزرع.

في هذه الدراسة لم يكن إنقاص جرعة التاكروليموس فعال في تدبير المرضى مع داء سكري بعد الزرع .على كل حال، فإن كل المرضى الذين تم تحويلهم إلى سيكلوسبورين استجابوا للتغيير في المعالجة. من أجل المرضى الذين يعالجون بالتاكروليموس ويطورون داء سكري بعد الزرع فإن التحويل إلى سيكلوسبورين يمكن أن يعتبر في المرضى الذين أرقام السكر لديهم صعب أن تضبط .

في الخلاصة: يتضمن تدبير مرضى الزرع التقييم الجيد قبل الزرع وانتقاء العلاج المثبط للمناعة المناسب لكل مريض على حدة وبشكل خاص أولئك الذين هم على خطر لحدوث داء سكري بعد الزرع. بالإضافة لذلك فإنه سيتم مراقبة المرضى بشكل روتيني بعد الزرع مع اهتمام خاص يُعطى للمرضى مع اضطراب في استقلاب السكر.

2–6–تدبير الداء السكري بعد الزرع:

تدبير المرضى الذين لديهم داء سكري بعد الزرع سيتبع توصيات الــADA لمعالجة المرضى مع داء سكري نمط 2 ، يوجد دليل قوي بأن الضبط الشديد لسكر الدم في المرضى مع داء سكري نمط 1 ونمط 2 يمنح فائدة مميزة في منع الاختلاطات. بالإضافة لمراقبة الــFPG للمرضى بعد الزرع أثناء المعالجة، فإن الكولسترول والشحوم الثلاثية والخضاب الغلوكوزي سيراقب بشكل منتظم. سيراقب المرضى من أجل اختلاطات الداء السكري: اعتلال الشبكية، اعتلال الأعصاب كما يعطى اهتمام لكشف البيلة الالبومينية على الرغم من أن شرعية هذا الفحص لم تُثبت.

1-2-6- مراقبة الذين يطورون داء سكري بعد الزرع:

1-1-2-6- المراقبة الشخصية لسكر الدم :

حسنت مراقبة المريض لتغيرات سكر الدم اليومية بشكل مميز القدرة على ضبط سكر الدم لذلك ستكون المراقبة الشخصية جزء أساسي في الخطة العلاجية لكل المرضى المتناولين خافضات السكر الفموية أو الأنسولين. المراقبة الشخصية ستكون نافعة لكل المرضى الذين سكرهم يضبط بالحمية الغذائية لوحدها (76).

2-1-2-6- مستويات الشحوم:

يعتمد تقييم مستويات الشحوم المطلوبة(TG,LDL,HDL) لدى المرضى مع داء سكري على عدد عوامل الخطر الموجودة في كل حالة

T.G	HDL	LDL	
400 ≤	40 >	130 ≤	HIGH
150-399	40-59	100-129	Borderline
150 >	60 ≤	100 >	Low
150 >	40 <	100 >	Optimal level with DM

ستقاس مستويات Total Cholesterol,T.G,HDL،LDL كل سنة في المرضى البالغين بسبب التغيرات في مستوى ضبط سكر الدم في المرضى مع داء سكري وتأثير هذا على الليبوبروتين.

3-1-2-6- الخضاب الغلوكوزي A_1c *glycosylated hemoglobin :*

سينجز اختبار *الخضاب الغلوكوزي* A_1c بشكل روتيني لكل المرضى مع داء سكري بعد الزرع لتحديد مستوى ضبط سكر الدم. من أجل المرضى السكريين بعد الزرع فإنَّ هذا الاختبار سيُكَّرر كل 3 أشهر. المحافظة على مستوى خضاب غلوكوزي أقل من 7%

من المحتمل أن يكون مرتبط مع اختلاطات طويلة الأمد قليلة، لكن يمكن أن يكون تحقيق ذلك صعباً في معظم المرضى . المستويات تحت المثالية suboptimal للخضاب الغلوكوزي يمكن أن تحقق في غالبية المرضى لكن يمكن ألاّ يكون كافياً لمنع الاختلاطات.

مستويات الخضاب الغلوكوزي غير الكافية مرتبطة مع خطر متزايد للاختلاطات طويلة الأمد. يوصى أن المستويات ≤ 6.5% ستحتاج إلى التداخل العلاجي. لا يوصى بإجراء اختبار الخضاب الغلوكوزي لتشخيص الداء السكري بعد الزرع، لأنه غير حساس بشكل كافي لهذا الهدف، بالإضافة لذلك فإن مستويات الخضاب الغلوكوزي في المرضى مع فقر دم أو قصور كلوي ستُفسَّر بحذر بسبب أن مثل هذه الحالات يمكن أن تتسبب في نتائج غير دقيقة.

4-1-2-6- اختلاطات الداء السكري:

يتشابه الداء السكري نمط 2 مع الداء السكري بعد الزرع، حيث أن المرضى السكريين بعد الزرع سيكونون على خطر تطور الاختلاطات طويلة الأمد (اعتلال الشبكية، اعتلال الاعصاب) لذلك سيوصى أن المرضى المشخصين مع داء سكري بعد الزرع سيمسحون سنوياً لاختلاطات الداء السكري متضمناً فحص القدمين والشبكية.

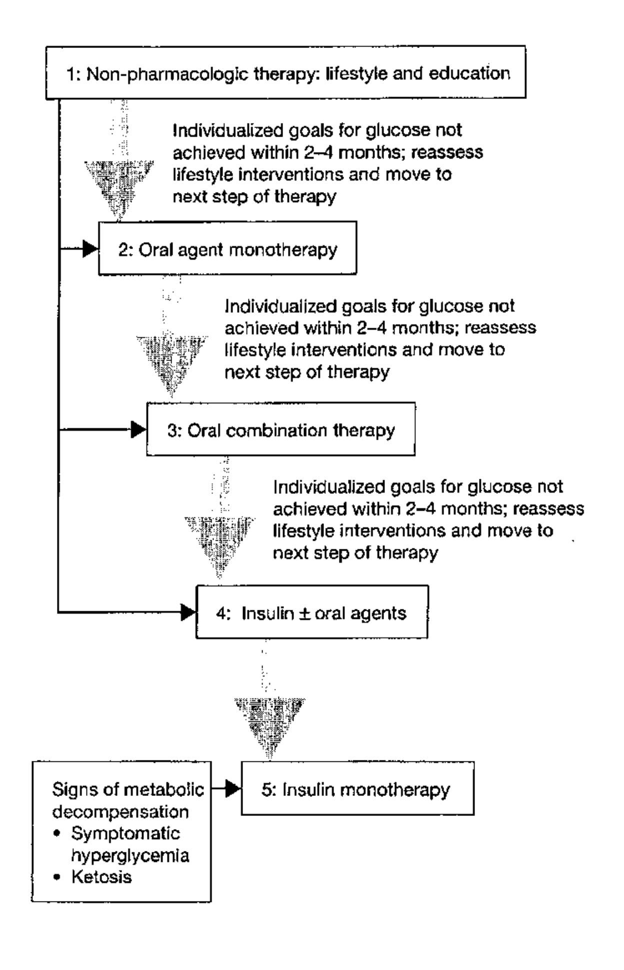
5-1-2-6- البيلة الالبومينية المجهرية microalbuminuria:

وجود البيلة الالبومينية المجهرية في البول هو علامة باكرة لاعتلال الكلية في المرضى مع داء سكري نمط 1 ونمط2 وهو علامة متزايدة للمراضة والمواتة القلبية الوعائية. لذلك فإن البيلة الالبومينية هي مشعر من أجل مسح الداء الوعائي وهي مشعر للتداخل العلاجي في عموم الناس لإنقاص عوامل الخطر القلبية الوعائية (إنقاص LDL ، خفض التوتر الشرياني، إيقاف التدخين، التمارين الرياضية)(13). المسح السنوي للبيلة الالبومينية مطلوب لكل المرضى مع داء سكري نمط2 فور التشخيص وبعد خمس سنوات من بدء الداء السكري نمط 1 ليسمح بذلك بالتعرف الباكر على اعتلال الكلية

السكري (13). على الرغم من أهمية البيلة الالبومينية المخبرية فإن مسحها لم يوص في مرضى الزرع، يمكن أن تكون المراقبة للبيلة الالبومينية المخبرية مطلوبة في مرضى الزرع الذين طوروا داء سكري بعد الزرع لمنع تقدم اعتلال الكلية السكري. سيلاحظ أن العديد من مرضى الزرع لديهم درجة من قصور الكلية وسيكون لديهم بيلة بروتينية بدون وجود داء سكري، يمكن أن يكون وجود البيلة الالبومينية صعب التفسير في مرضى زرع الكلية مع رفض مزمن باكر. دراسات لاحقة هي مطلوبة لتحديد بشكل كامل استخدام البيلة الالبومينية المخبرية كاختبار مسحي في مرضى الزرع مع داء سكري بعد الزرع.

2-2-6- المقاربة لتدبير السكري بعد الزرع:

سيتبع علاج الداء السكري بعد الزرع طريقة تدبير الداء السكري نمط 2 (35).



واحدة من الاستراتيجيات الأكثر أهمية في تدبير المرضى مع IGT وداء سكري محتمل بعد الزرع هي تخفيف الوزن والمحافظة على تخفيف الوزن عبر الحمية الغذائية، يمكن لهذه المقاربة أن تنقص المقاومة للأنسولين، حيث تبين أن الفعالية الفيزيائية تنقص المقاومة المحيطية للأنسولين ومستويات الشحوم الثلاثية والـ LDL في المرضى مع داء سكري نمط2 (76).لذلك فإن تثقيف المريض بهذه الناحية وزيادة مستوى النشاط الفيزيائي تعتبر المرحلة الأولى في تدبير المريض السكري.

2-2-2-6- المعالجة الدوائية بدواء وحيد:

إذا كانت مستويات السكر غير مضبوطة بالحمية والتمرين فإن المعالجة الدوائية مطلوبة . حالما تم وضع قرار المعالجة الدوائية فإن اختيار الدواء يجب أن يكون على أساس الأمان، على الرغم من أن عوامل معينة متعلقة بالدواء (فعالية ومدة الفعل، التأثيرات الجانبية، التكلفة) وعوامل معينة متعلقة بالمريض (العمر، الوزن، مستوى ضبط السكر) ستؤخذ في الحسبان.

اختيار الدواء الفموي يمكن أن يكون من مثبطات الفا-غلوكوزيداز مثل الأكاربوز alpha-glucosidase inhibitor, eg:acarbose أو البيغوانيدات biguanide (الميتفورمين metformin هو الدواء الأكثر شيوعاً) أوميغليتيناید meglitinide مثل repaglinide أو مركبات السلفونيل يوريا sulphonylurea أو الثيازوليدنيات thiazolidinedion.

إن استعمال أي من هذه العوامل هو مرتبط بفوائد ومساوئ نوعية:

- في حالة مرضى الزرع مع وظيفة كلوية ضعيفة، من المهم الأخذ بالحسبان التأثيرات الجانبية الخطيرة مثل الحماض اللبني مع الميتفورمين ونقص السكر مع السلفونيل يوريا. المعالجة المثبطة للمناعة المثالية هي مرتبطة مع زيادة في عوامل الخطر القلبية الوعائية (اضطراب الشحوم، ارتفاع التوتر الشرياني، البدانة) (28).

- كسب الوزن ونقص السكر هي أقل شيوعاً مع الميتفورمين بالمقارنة مع مركبات السلفونيل يوريا أو الثيازوليدينات.

- التأثيرات الجانبية الهضمية هي أكثر شيوعاً مع الميتفورمين.

- عناية خاصة هي مطلوبة في انتقاء الأدوية الفموية لمرضى زرع الكلية المتقدمين في العمر، كما يجب إنقاص جرعة الأدوية.

- بعيداً عن الأنسولين، فإن العامل الأكثر أماناً للاستخدام في مرضى زرع الكلية مع وظيفة كلوية ضعيفة هو meglitinides، لأنه لا يوجد مضادات استطباب في المرضى مع قصور كلوي أو كبدي ولأنه لا يتداخل مع مثبطات الكالسينيورين.

- من الملاحظ أنه لا يوجد تجارب مقارنة بين الأدوية الخافضة للسكر الفموية في مرضى الزرع.

3-2-2-6- المعالجة الدوائية الفموية المشتركة:

إذا كان ضبط السكر غير كافي بدواء واحد، فإن المشاركة بأدوية ذات آلية تأثير مختلفة ستكون مفيدة. كما في المعالجة بدواء وحيد، فإن اختيار الدواء يعتمد على الميزات الخاصة للدواء والمريض. في الوقت الحاضر المشاركات التالية تستخدم في تدبير المرضى مع داء سكري نمط2:

1- مركبات السلفونيل يوريا + بيغوانيدات أو ثيازوليدينات أو مثبطات الفا-غلوكوزيد.

2- البيغوانيدات + meglitinides

3- البيغوانيدات + ثيازوليدينات.

4- البيغوانيدات + مثبطات الفا-غلوكوزيد.

5- سلفونيل يوريا+ البيغوانيدات + ثيازوليدينات.

6- سلفونيل يوريا + البيغوانيدات + مثبطات الفا-غلوكوزيد.

بشكل واضح فإنه من الملاحظ أن أياً من هذه المشاركات لم تدرس في randomized,controlled trials لدى مرضى زرع الكلية .

يمكن إضافة الاكاربوز إلى الحمية الغذائية أو إلى الأدوية الأخرى: مثل البيغوانيدات أو السلفونيل يوريا لتحسين ضبط سكر الدم. على كل حال، فإن التأثيرات الهضمية يمكن أن تحد من استعماله.

4-2-2-6-الأنسولين مع أو بدون دواء فموي:

استخدام الأنسولين مع دواء فموي يطبق بشكل واسع في معالجة المرضى مع داء سكري نمط2، على الرغم من أن هذه المقاربة لم تدرس في المرضى مع سكري بعد الزرع، فإن تطبيق الأنسولين يمكن أن يكون مطلوب عند استعمال دواء فموي غير آمن أو إذا كان سكر الدم لا ينخفض لأقل من 120 ملغ% قبل الطعام ولأقل من 160 ملغ% بعد الطعام مع مستوى خضاب غلوكوزي أكثر من 6.5% (35). يمكن تطبيق الأنسولين بحقنة واحدة متوسط المدة قبل النوم. ضبط السكر السيئ على الرغم من المعالجة بالأنسولين يمكن أن يتحسن بإضافة الأكاربوز أو الميتفورمين.

5-2-2-7-الأنسولين كمعالجة وحيدة:

عندما يصبح المريض غير معاوض استقلابياً (فرط سكر دم عرضي بشكل خاص عندما يترافق مع حماض) فإنه يجب تطبيق الأنسولين وقتها، كما أنه يجب تحويل المريض للأنسولين عندما المعالجات السابقة لم تحقق الأهداف. جرعات الأنسولين وعددها يومياً سيعدل لتحقيق مستويات السكر الهدفية.

3-2-7- معالجة اضطرابات الشحوم وارتفاع التوتر الشرياني:

1-3-2-7- معالجة اضطرابات الشحوم:

أُقترح أن المعالجة لاضطرابات الشحوم في سياق الداء السكري ستنقص من خطر الأدواء القلبية في المرضى السكريين. بسبب أن كل المرضى مع داء سكري بعد الزرع هم على خطر عالي للـــCVD، فإنه من الموصى به أن يتلقى هؤلاء المرضى المعالجات الخافضة للشحوم حسب معايير الـــNCEP:

- في المرضى مع LDL≤ 130ملغ % سيحتاجون إلى تخفيض سريع بـــ STATINS بالإضافة للحمية الغذائية.

- في المرضى 100<LDL≤129 سيعالجون بداية بالحمية وإذا لم تحدث استجابة يعالجون بـــ STATINS.

2-3-2-6- معالجة ارتفاع التوتر الشرياني:

ذكر أن قيم الضغط الشرياني المرتفعة تُخفِّض من بقيا المرضى مع داء سكري نمط2 في عموم الناس وهو مرتبط مع خطر متزايد للوفاة بسبب قلبي(9). بالنتيجة، فإن عدد من التوصيات لتدبير المرضى مع داء سكري أوصت بأن الضغط الشرياني يجب أن يكون أقل من القيم لدى عموم الناس (77). على الرغم من عدم وجود دراسات قيّمت تأثير تخفيض الضغط الشرياني في المرضى مع داء سكري بعد الزرع، فإنه من المتوقع أن مثل هذه المقاربة ستكون ذات قيمة، لأنه يوجد دليل قوي في دراسات حشدية Cohort Study على الناس مع داء سكري وبيلة بروتينية في عموم الناس أن تخفيض الضغط الشرياني لأقل من 130/80 أو 130/85 هو مرتبط مع نقص إضافي في المراضة والمواتة القلبية الوعائية، فإن قيمة الضغط الشرياني 130/80 سيوصى بها أيضاً للمرضى مع داء سكري بعد الزرع (78). يمكن أن تبدأ المعالجة الخافضة للضغط الشرياني مع حاصرات الأنزيم القالب للانجيوتنسين Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors مع إضافة أدوية أخرى لاحقاً لإنقاص الضغط الشرياني

للمستوى المطلوب . بالإضافة لذلك، فإن حاصرات الأنزيم القالب للانجيوتنسين يمكن أن تساهم في إنقاص مميز لكتلة البطين الأيسر في مرضى الزرع (79). على الرغم من أنه لا يوجد دواء معين هو مضاد استطباب لدى مرضى الزرع، فإن دراسات إضافية هي مطلوبة لتحديد أمان هذه الأدوية في مرضى الزرع . سيعطى الأسبرين لإنقاص الحوادث القلبية الوعائية.

الخلاصة :

المعطيات الموصوفة في هذا الجزء من الدراسة سلطت الضوء على أهمية الداء السكري كاختلاط كبير لزرع الأعضاء وأعطت تعريف دقيق للداء السكري بعد الزرع كما ركزت على دور الأدوية المثبطة للمناعة في إحداث الداء السكري بعد الزرع. تقترح العديد من الأدلة أن عدد من العوامل ما قبل الزرع يمكن أن تتوقع حدوث الداء السكري لدى بعض المرضى الذين لديهم خطر للإصابة. إن الكشف المبكر والمعالجة المناسبة يمكن أن تقلل من الاختلاطات طويلة الأمد للداء السكري بعد الزرع.

الجزء العملي

عنوان البحث: حدوث الداء السكري بعد المعالجة بالتاكروليموس والسيكلوسبورين (دراسة مقارنة) عند مرضى زرع الكلية.

هدف البحث: مقارنة تأثيرات التاكروليموس والسيكلوسبورين على حدوث الداء السكري بعد زرع الكلية.

أهمية البحث: يزيد الداء السكري نسبة خطر خسارة الطعم لدى متلقي الكلية المزروعة، كما يزيد الداء السكري بعد زرع الكلية من نسبة خطورة الحوادث القلبية الوعائية، وهو سبب رئيسي للمراضة والمواتة لدى هؤلاء المرضى.

تتعدد عوامل الخطر لحدوث الداء السكري بعد زرع الكلية وتضم:

العمر، البدانة، القصة العائلية، HCV ، الأدوية المثبطة للمناعة...

إن لمثبطات الكالسينيورين (التاكروليموس والسيكلوسبورين) تأثيرات سمّية على خلايا بيتا البنكرياسية وبالتالي إحداث داء سكري.

تأتي هذه الدراسة كمحاولة لمقارنة تأثيرات كل من التاكروليموس والسيكلوسبورين على حدوث الداء السكري بعد زرع الكلية.

مكان وطرق الدراسة:

مكان الدراسة: جامعة دمشق ــ كلية الطب البشري ــ مشفى الأسد الجامعي ــ مشفى المواساة الجامعي.

طريقة الدراسة: دراسة مستقبلية على مجموعة من مرضى زرع الكلية والذين وضعوا على نظام علاجي يضم أحد مثبطات الكالسينيورين: التاكروليموس أو السيكلوسبورين.

مواد وحجم العينة:

دُرس /150 مريض/ زرع كلية، قُسِّم المرضى إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى: ضمّت 80 مريض زرع كلية{47 رجل(58.75%)،33 امرأة(41.25%)} أُعطوا التاكروليموس.

المجموعة الثانية: ضمّت 70 مريض زرع كلية{38 رجل(54.28%) 32 امرأة(55.72%)} أعطوا السيكلوسبورين.

راقبنا المرضى تسعة أشهر من تاريخ إجراء الزرع.

أُعطي المرضى التاكروليموس بجرعة (0.15−0.20) ملغ/كغ/يوم مقسمة على جرعتين، تم البدء بالدواء قبل الزرع بيومين. أُعطي المرضى السيكلوسبورين بجرعة (6−10) ملغ/كغ/يوم مقسمة على جرعتين، تم البدء بالدواء قبل الزرع بيومين.

أُعطي المرضى في كلا المجموعتين:

1−ميتيل بريدنيزولون Methylprednisolone وريديًا (500 ملغ في اليوم الأول،ثم 250 ملغ في اليوم الثاني، ثم 125 ملغ في اليوم الثالث) ثم أُعطي البريدنيزولون فمويًا بجرعة (1 ملغ/كغ/يوم) وخُفِّض بشكل تدريجي حتى يصل بنهاية الشهر الثالث إلى جرعة 7.5 ملغ/يوم.

2−ميكوفينولات موفيتيل(سيل سيبت) (Mycophenolate Mofetil(Cellcept، أو حمض ميكوفينوليك (ميوفورتيك) (Mycophenolic Acid (Myfortic: أعطي الــ Cellcept بجرعة 1000−1500 ملغ/يوم عند المشاركة مع التاكروليموس، وبجرعة 2000 ملغ عند المشاركة مع السيكلوسبورين، وأعطي الــ Myfortic بجرعة 720 ملغ عند المشاركة مع التاكروليموس وبجرعة 1440 ملغ عند المشاركة مع السيكلوسبورين.

3−أعطي بعض المرضى الــ ATG أو Basiliximab حسب درجة خطر حدوث الرفض الحاد عند المرضى.

- عولج الرفض الحاد لدى المرضى بالميتيل بريدنيزلون 500−1000 ملغ/يوم لمدة 3−5 أيام.

- تم المحافظة على مستوى معايرة البروغراف ضمن المجال 10-15 نغ/مل خلال الشهر الأول وضمن 8-10 نغ/مل خلال الشهر الثاني وضمن المجال 5-8 نغ/مل خلال الشهر الثالث وما بعده.
- تم المحافظة على مستوى معايرة للسيكلوسبورين بعد ساعتين من تناول الدواء ضمن المجال 1000-1500 نغ/مل خلال الشهر الأول وضمن المجال 800-1000 نغ/مل خلال الشهر الثاني وضمن المجال 500-800 نغ/مل خلال الشهر الثالث وما بعده.
- تم مراقبة سكر الدم الصباحي يوميًا أثناء الإقامة في المشفى، ثم بمعدل مرة واحدة أسبوعيًا خلال الشهر الأول ثم كل أسبوعين خلال الشهر الثاني، ثم بمعدل مرة واحدة شهرياً بعد ذلك.
- سحبت عينة دم وريدي صباحاً بعد صيام 8 ساعات على الأقل من أجل معايرة سكر الدم، تم تأكيد تشخيص الداء السكري بإعادة المعايرة مرتين بعد تسجيل أول ارتفاع في أرقام سكر الدم الصيامي.
- لم يجر للمرضى معايرة الخضاب الغلوكوزي، كما لم يجر اختبار تحمل السكر الفموي.
- اعتمدت معايير الجمعية الأمريكية لأمراض الداء السكري لتشخيص الداء السكري حيث شخّص الداء السكري عندما تكون قيم سكر الدم الصباحي $\geq$ 126ملغ %.
- أُجري لكل المرضى في كلا المجموعتين مع ايجابية أضداد التهاب الكبدC معايرة بطريقة الـــ PCR قبل الزرع وكانت النتيجة سلبية.
- درست المتغيرات التالية لدى المرضى:

العمر، الجنس، الـــ HCV، الرفض الحاد.

معايير اختيار المرضى:

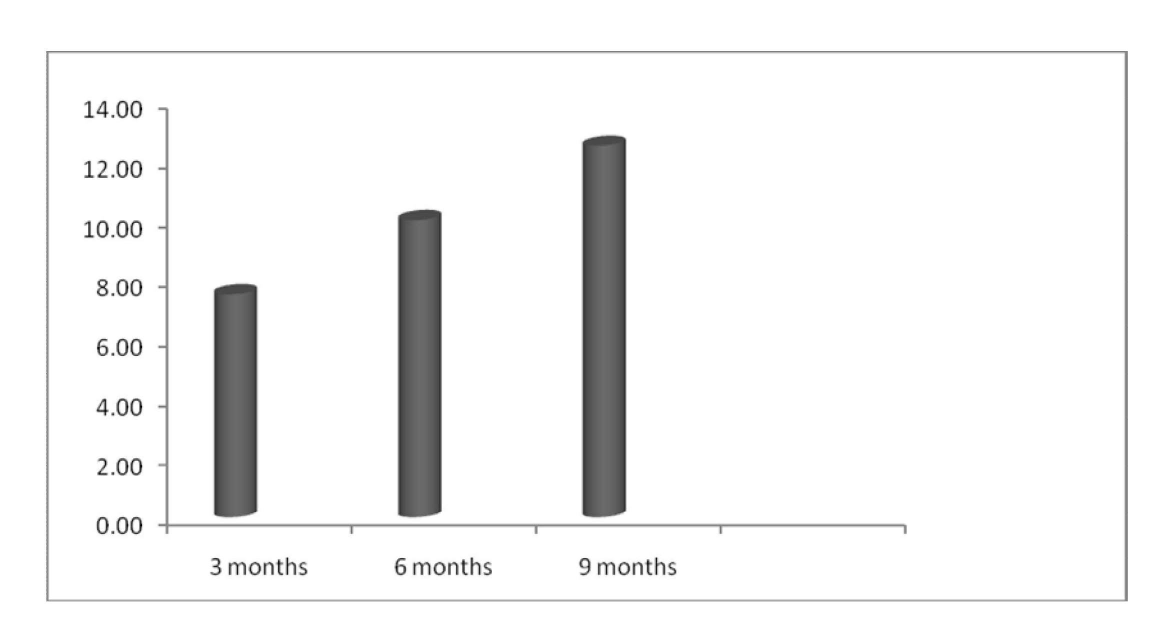
- العمر: كل الأعمار.
- الجنس: كلا الجنسين.
- عدم وجود داء سكري صريح باختبار سكر الدم الصيامي.

معايير استبعاد المرضى: وجود داء سكري صريح باختبار سكر الدم الصيامي.

مدة الدراسة: شهر آذار 2008 – شهر آذار 2009.

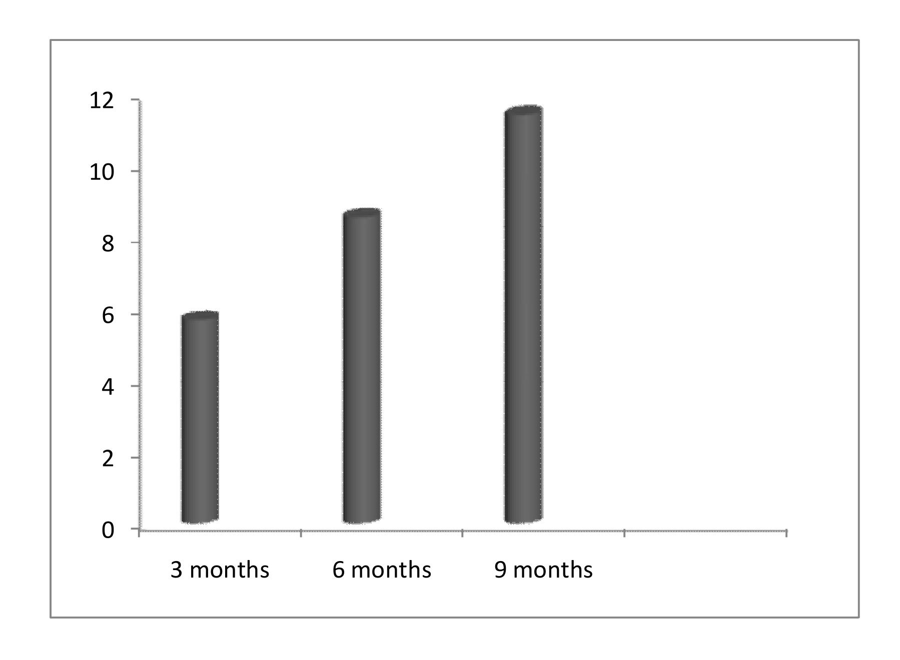
- **النتائج:**

أظهرت الدراسة أن نسبة حدوث الداء السكري بعد الزرع في مجموعة المرضى المعالجين بالتاكروليموس 7.5% (6 مرضى) بعد 3 أشهر، 10% (8 مرضى) بعد 6 أشهر، 12.5% (10 مرضى) بعد 9 أشهر. مخطط رقم (1).



مخطط رقم (1) يبين معدل حدوث الداء السكري لدى المرضى المعالجين بالتاكروليموس.

- كان معدل حدوث الداء السكري لدى الرجال المعالجين بالتاكروليموس 12.76%(6 مرضى)، بينما كان معدل حدوث الداء السكري لدى النساء12.12% (4 مرضى).
- كانت نسبة حدوث الداء السكري بعد الزرع في مجموعة المرضى الذين يتناولون سيكلوسبورين 5.7% (4 مرضى) بعد 3 أشهر، 8.57% (6 مرضى) بعد 6 أشهر، 11.42% (8 مرضى) بعد 9 أشهر. مخطط رقم 2.



مخطط رقم (2) يبين معدل حدوث الداء السكري لدى المرضى المعالجين بالسيكلوسبورين.

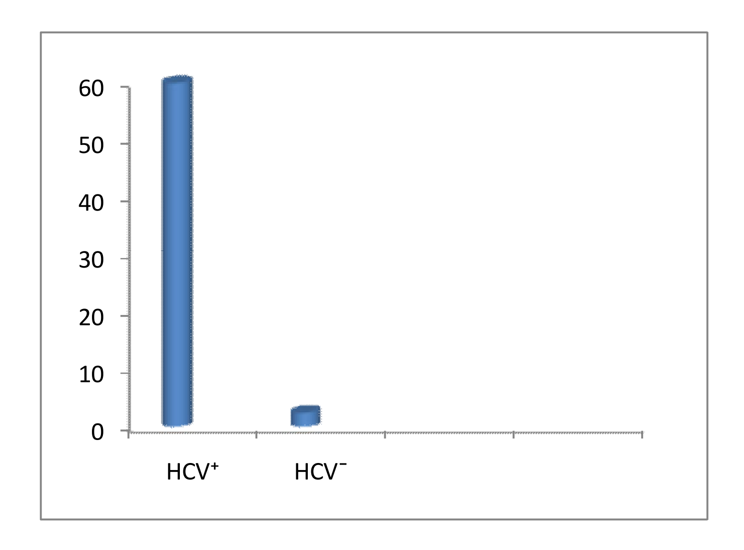
- كان معدل حدوث الداء السكري لدى الرجال المعالجين بالسيكلوسبورين 10.52%(4 مرضى)، بينما كان معدل حدوث الداء السكري لدى النساء12.50% (4 مرضى).
- كان متوسط العمر في مجموعة المرضى الذين يتناولون التاكروليموس 48 سنة، بينما كان متوسط العمر في مجموعة المرضى الذين يتناولون السيكلوسبورين 45 سنة.
- في مجموعة التاكروليموس: حدث الداء السكري بنسبة 6.45% في المرضى الذين أعمارهم أقل من 40 سنة وبنسبة 20% في مجموعة المرضى الذين تجاوزت أعمارهم 50 سنة.

- في مجموعة السيكلوسبورين: حدث الداء السكري بنسبة 0 % في المرضى الذين أعمارهم أقل من 40 سنة، وبنسبة 13.33% في مجموعة المرضى الذين تجاوزت أعمارهم 50 سنة(جدول رقم 1).

المجموعات العمرية	تاكروليوس	سيكلوسبورين
< 40 سنة	2/31= 6.45%	0/11= 0
40−50 سنة	4/29= 13.7%	6/44= 13.63
> 50 سنة	4/ 20= 20%	2/15=13.33

جدول رقم (1) يبين نسبة حدوث الداء السكري لدى المجموعتين حسب الفئات العمرية.

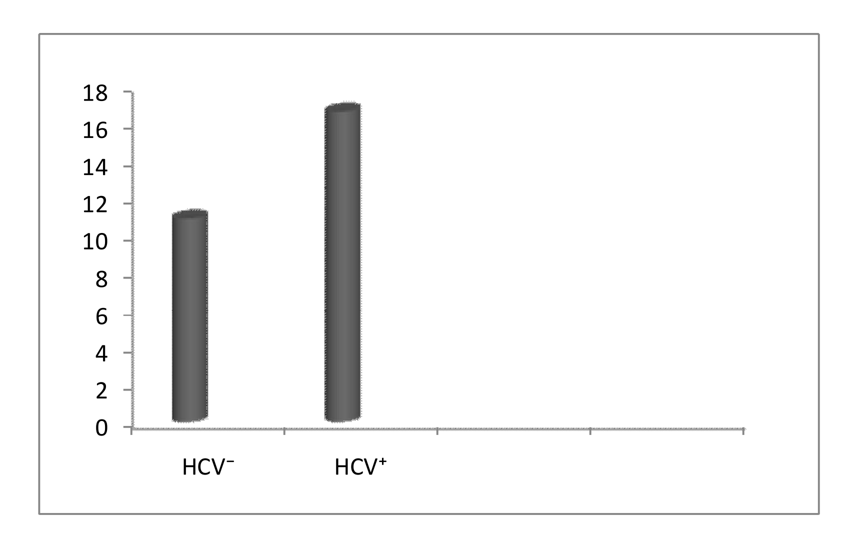
- كان متوسط الـــ BMI في مجموعة المرضى الذين يتناولون التاكروليموس 28.2، بينما كان متوسط الـــ BMI في مجموعة المرضى الذين يتناولون السيكلوسبورين 27.5.
- كان عدد المرضى الذين لديهم أضداد التهاب الكبد C قبل الزرع في مجموعة التاكروليموس (5 مرضى) 6.25%، بينما كان عدد المرضى الذين لديهم أضداد التهاب كبد C قبل الزرع في مجموعة السيكلوسبورين (6 مرضى) 8.5%.
- في مجموعة التاكروليموس حدث الداء السكري لدى 60% (3 مرضى) من الذين لديهم أضداد التهاب C، بينما حدث الداء السكري لدى 9.33 %(7 مرضى) من المرضى دون أضداد التهاب C. مخطط رقم 3.



مخطط رقم 3 يبين نسبة حدوث الداء السكري لدى المرضى المعالجين بالتاكروليموس

مع وبدون أضداد التهاب الكبد C

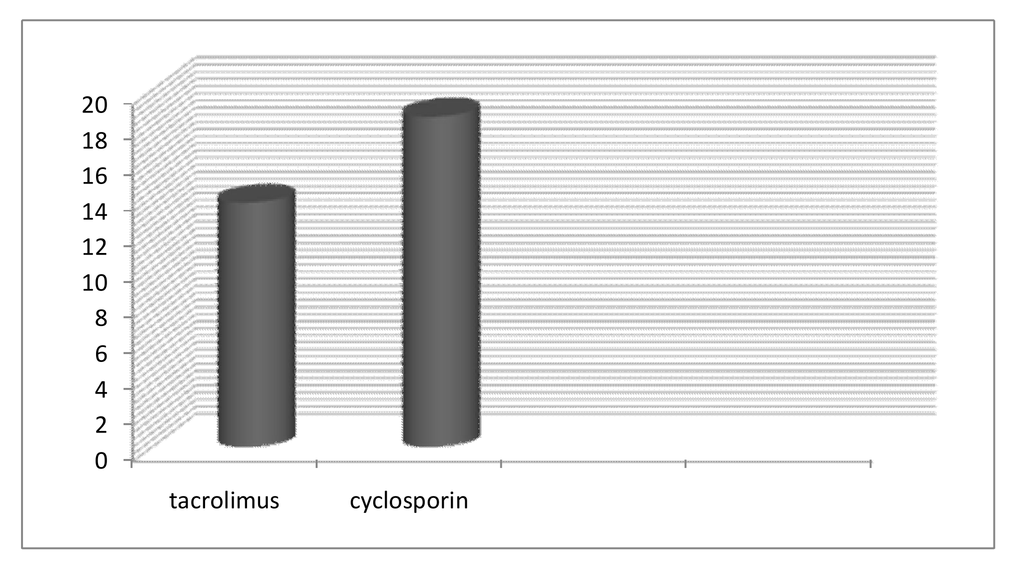
- في مجموعة السيكلوسبورين: حدث الداء السكري لدى 16.66% (مريض واحد) من الذين لديهم أضداد التهاب الكبد C، بينما حدث الداء السكري لدى 10.93 % من المرضى دون التهاب كبد C. مخطط رقم (4).



مخطط رقم4 يبين نسبة حدوث الداء السكري لدى المرضى المعالجين بالسيكلوسبورين

مع وبدون أضداد التهاب الكبدC

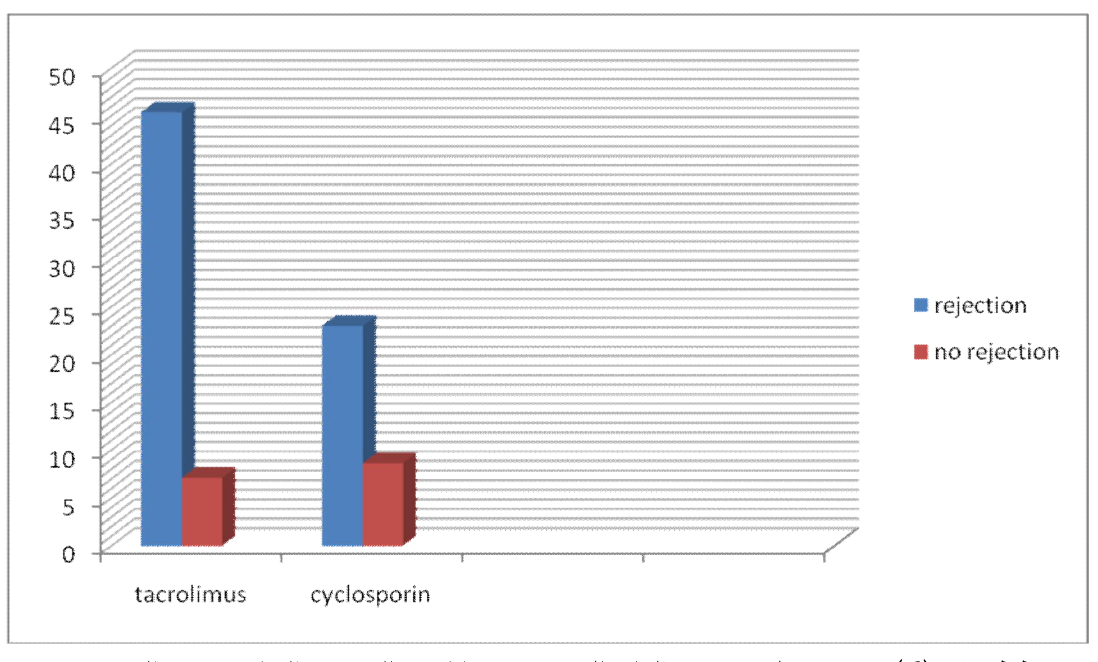
-حدث الرفض الحاد لدى 11 مريض (13.75) من الذين يتناولون التاكروليموس، بينما حدث الرفض الحاد لدى 13 مريض (18.57) من الذين يتناولون السيكلوسبورين مخطط رقم (5).



مخطط رقم 5 يبين معدل حدوث الرفض الحاد لدى المرضى المعالجين بالتاكروليموس والسيكلوسبورين

-حدث الداء السكري لدى 45.45% (5 مرضى) من المرضى الذين حدث لديهم رفض حاد في مجموعة التاكروليموس، بينما حدث لدى 7.2% من المرضى دون رفض حاد.

-حدث الداء السكري لدى 23.07 %(3 مرضى) من المرضى الذين حدث لديهم رفض حاد في مجموعة السيكلوسبورين، بينما حدث لدى 8.7% من المرضى دون رفض حاد. مخطط رقم (6).



مخطط رقم (6) يبين معدل حدوث الداء السكري وعلاقته بالرفض الحاد ضمن المجموعتين

الدراسات المقارنة:

قارنت دراسة أُجريت من قبل Vencenti وأخرون(80) في عام 2007 تأثير المعالجة بالتاكروليموس والسيكلوسبورين على معدل حدوث الداء السكري بعد زرع الكلية، كان المرضى قد وزعوا بشكل عشوائي إلى مجموعتين تضم الأولى المرضى المعالجين بالتاكروليموس(346مريض) وفي المجموعة الثانية المرضى المعالجين بالسيكلوسبورين(336مريض). أعطي المرضى في كلا المجموعتين mycophenolic acid, basiliximab، كما أُعطي المرضى نفس الجرعة من البريدنيزولون. أُعطي المرضى التاكروليموس بجرعة 0.2 ملغ/كغ/يوم، وكان مستوى المعايرةtrough level ضمن المجال 10−15 نغ\مل خلال الأشهر الثلاث الأولى، وضمن المجال 5−10 نغ\مل بعد ذلك. كان معدل حدوث الداء السكري 33.6 % بعد 6 أشهر من الزرع وحدث الرفض الحاد لدى 9.8% من المرضى. أُعطي المرضى السيكلوسبورين بجرعة 10 ملغ/كغ/يوم، وكان مستوى المعايرة بعد ساعتين من تناول الدواء C2 ضمن المجال 1600 نغ\مل خلال الشهر الأول، وضمن المجال 1400 نغ\مل خلال الشهر الثاني، وضمن المجال 1000 نغ\مل بعد

ذلك. كان معدل حدوث الداء السكري 26 % بعد 6 أشهر من الزرع وحدث الرفض الحاد لدى 12.8% من المرضى.

في دراسة راجعة مجراة في عام 2006 من قبل Hoitsama,Hibrands(81) على مرضى زرع الكلية، ذكروا أن المرضى المعالجين بالتاكروليموس والذين هم أقل من 40 سنة كان لديهم معدل حدوث للداء السكري بحدود17.4 %في المرضى بعمر 40-60 سنة، وبحدود 32.1 % في المرضى بعمر أكبر من 60 سنة. كما ذكروا أن المرضى المعالجين بالسيكلوسبورين كان لديهم معدل حدوث للداء السكري بحدود 4.2 % في المرضى بعمر 40-60 سنة، وبحدود 0 % في المرضى بعمر أكبر من 60 سنة.

في دراسة مجراة في عام 2002 من قبل Kasiske (82)على مرضى زرع الكلية، ذُكر أن معدل حدوث الداء السكري لدى المرضى المعالجين بالتاكروليموس بعد 3 أشهر من الزرع 9.1 % ، وبحدود 16 % بعد 12 شهر، وبحدود 24 % بعد 36 شهر.

في دراسة أجريت عام 2002 من قبل Bloom RD (83) وآخرون عن العلاقة بين الداء السكري بعد الزرع والحدوث السابق لالتهاب الكبد C قبل الزرع، ذُكر أن المرضى مع ايجابية أضداد التهاب الكبد C قبل الزرع والمعالجين بالتاكروليموس كان معدل الإصابة بالداء السكري بعد الزرع 57.8 %، بينما كان معدل الحدوث لدى المعالجين بالسيكلوسبورين 7.7 %، وكان معدل الإصابة متشابه لدى المجموعتين مع سلبية أضداد التهاب الكبدC(10 % للمعالجين بالتاكروليموس، 9.4 % للمعالجين بالسيكلوسبورين)، لم يعاير مستوى الحمل الفيروسي في كلا المجموعتين.

المناقشة:

أشارت الدراسة إلى أن حدوث الداء السكري بعد الزرع هو أعلى بشكل طفيف لدى المرضى المعالجين بالتاكروليموس12.50% مقارنة بأولئك المعالجين بالسيكلوسبورين 11.42% . لوحظت هذه الزيادة في مجموعة المرضى المعالجين بالتاكروليموس طوال مدة الدراسة.

حدث الداء السكري لدى 12.76% من الرجال المعالجين بالتاكروليموس مقارنة بـــ 10.52% من الرجال المعالجين بالسيكلوسبورين، بينما حدث الداء السكري لدى10.12% من النساء المعالجات بالتاكروليموس مقارنة بـــ 10.50% من النساء المعالجات بالسيكلوسبورين.

زادت المعالجة بالكورتيكوستيروئيد من نسبة حدوث الداء السكري بعد الزرع وكان هذا أكثر وضوحًا لدى المرضى المعالجين بالتاكروليموس (حيث أن كل المرضى الذين حصل لديهم رفض حاد عولجوا بالميتيل بريدنيزولون)، وجدنا أن 45.45% من المرضى المعالجين بالتاكروليموس وحدث لديهم رفض حاد قد حدث لديهم داء سكري مقارنة مع 23.07% من المرضى الذين عولجوا بالسيكلوسبورين. على الرغم من عدم وجود دليل واضح في الدراسات تشير إلى أن الجرعة الكلية التراكمية من الكورتيكوستيروئيد تزيد من حدوث الداء السكري.

لم نحول ولا مريض من التاكروليموس إلى السيكلوسبورين لمعرفة فيما إذا كان الداء السكري سيتراجع. السبب وراء ذلك كان هو السيطرة على أرقام الأنسولين وتحسن ضبط السكر بعد تخفيض جرعة التاكروليموس.

كان هناك ميل لحدوث الداء السكري مع تقدم العمر في مجموعة التاكروليموس، حيث كانت نسبة حدوث الداء السكري حوالي 20% لدى المرضى الذين تجاوزت أعمارهم 50 سنة، مع تناقص خفيف في حدوث الداء السكري مع تقدم العمر في مجموعة السيكلوسبورين.

أظهرت الدراسة أن المرضى الذين لديهم إصابة سابقة بفيروس التهاب الكبد C في مجموعة التاكروليموس لديهم معدل إصابة أعلى بكثير من أولئك دون إصابة سابقة بالتهاب الكبد C (60% مقابل 9.33%)، بينما كان الاختلاف أقل بكثير في مجموعة السيكلوسبورين

(16.66% لدى المرضى الذين لديهم إصابة سابقة بالتهاب كبد C مقابل 10.93% لدى المرضى دون إصابة سابقة بالتهاب الكبد C).

أظهرت الدراسة أن غالبية حالات الداء السكري المشخّصة قد احتاجت بداية إلى المعالجة بالأنسولين لوجود ارتفاع شديد في أرقام السكر وصلت أحيانًا إلى 600 ملغ%.

كل المرضى تلقوا المعالجة بـــ Cellcept أو Myfortic، لذلك لم يدرس تأثير الـــ Mycophenolet على إحداث الداء السكري لعدم وجود دواء آخر للمقارنة مثل الـــ Azathioperine.

لم يدرس تأثير القصة العائلية لأن غالبية المرضى لم يظهروا أجوبة واضحة عند سؤالهم عن وجود إصابة بالداء السكري لدى أحد أقارب الدرجة الأولى أو الثانية.

لم يدرس تأثير الـــ BMI لدى المرضى بعد الزرع لحدوث زيادة متغيرة في الوزن لدى غالبية المرضى.

التوصيات:

- أخذ قصة مرضية مفصلة من المريض والانتباه لوجود داء سكري ما قبل حصول القصور الكلوي وقد تحسنت أرقام سكر الدم بعد تراجع الوظيفة الكلوية لدى المريض، كما يجب التركيز على القصة العائلية.
- إجراء اختبار سكر الدم الصيامي بفواصل منتظمة أثناء التحضير لزرع الكلية.
- إجراء اختبار تحمل سكر الدم الفموي لكل المرضى أثناء التحضير لزرع الكلية.
- معايرة الـــ PCR-HCV لكل المرضى مع أضداد التهاب الكبد C.
- تخفيض جرعة البريدنيزولون باكراً ما أمكن.
- تخفيض جرعة التاكروليموس والسيكلوسبورين لدى المرضى مع خطورة منخفضة لحدوث الرفض الحاد.
- اختيار السيكلوسبورين بديلاً عن التاكروليموس في المرضى مع أضداد التهاب الكبد C.
- اختيار السيكلوسبورين بديلاً عن التاكروليموس في المرضى المتقدمين في العمر.
- تشجيع المرضى على زيادة النشاط الفيزيائي بعد الزرع، بالإضافة لتشجيعهم على الالتزام بالحمية الخاصة بمرضى زرع الكلية.
- الالتزام بإجراء معايرة سكر الدم الصيامي بفواصل منتظمة بعد الزرع وبفواصل أكثر قرباً في المرضى الذين حدث لديهم ارتفاع في أرقام سكر الدم. بالإضافة للالتزام بإجراء معايرة التاكروليموس والسيكلوسبورين في الأوقات المحددة.
- الضبط الجيد لسكر الدم بعد زرع الكلية سواءً بالأدوية الفموية أو بالأنسولين.

REFERENCES

1. World health Organization Diabetes Database. Available at: http//www.Who.int/dia/databases4.htm. accessed 28 January 2003.
2. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in patient with Diabetes millitus 2003; 26: S109.
3. Brezinka V, Padmos L. Coronary heart disease risk factors in women. Eur Heart J 1994; 51: 1571.
4. McGill HC Jr, MCMahan CA. Determinants of atherosclerosis in the young. Pathoiological Determinates of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Am J Cardiol 1998; 82:30T.
5. Wilson PW. Diabetes mellitus and coronary heart disease. Am J Kidney Dis 1998; 32: S89.
6. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al .Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998; 97: 1837.
7. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1999; 100: 1134.
8. Grundy SM, Howard B, Smith S Jr, et al. prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. Circulation 2002; 105: 2231.
9. Stamler J, Wentworth D, Vaccaro O, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in multiple risk factor the intervention trial. Diabetes Care 1993; 16: 434.
10. Singer DE, Moulton AW, Nathan DM. diabetic myocardial infarction: Interaction of diabetes with other pre-infarction risk factors. Diabetes 1989; 38: 350.
11. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 49.

12. Geiss Ls, Herman WH, Smith PJ. Mortality in non-insulin-dependent diabetes. In: Harris MI, Cowie CC, Stern MP, et al, eds. Diabetes in America ed 21. Bethesda, MD, National Diabetes Data Group, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 1995, p 233.
13. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. Diabetes care 2002; 25 (suppl 1): S85.
14. American Diabetes Association. Diabetic retinopathy. Diabetes Care 2002; 25 (suppl 1): S90.
15. Will JC, Geiss LS, Wetterhall SF. Diabetic retinopathy (letter). N Engl J Med 1990; 323: 613.
16. Klein R, Klein BEK. Vision disorders in diabetes. In: Harris MI, Cowie CC, Stern MP, et al. eds. Diabetes in America (ed 21. Bethesda, MD. National Diabetes Data Group. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 1995; P 293.
17. Montori VM, Velosa JA, et al. post transplantation diabetes: systematic review of the literature. Diabetes Care 2002; 25: 583.
18. Greenspan LC, Gitelman SE, Leung MA, et al. increased incidence in post-transplant diabetes mellitus in children: A case-control analysis. Pediatr Nephrol 2002; 17: 1.
19. Miles AMV, Sumrani N, Horowitz et al. diabetes mellitus after renal transplantation . transplantation 1998; 65: 380.
20. Casio FG, Pesavento TE, Kin S, et al. patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. Kidney Int 2002; 65: 1440.
21. Kasiske BL, Snyder JJ. Gibertson D, et al. diabetes mellitus after transplantation in the United States (abstract). ATC 2002; Abstract 348.
22. Reisaeter AV, Hartmann A, Risk factors and incidence of postransplant diabetes mellitus. Trans Proc 2001; 33 (suppl 5A): 8S.
23. Dubernard J-M, Frei U. diabetes mellitus in transplantation. Introducetion. Trans Proc 2001; 33 (suppl 5A): IS.
24. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, et al. incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. Am J Transplant 2003; 3: 590.

25. Weir Mr, Fink JC. Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. Am J Kidney Dis 1999; 34: 1.
26. Casio FG, Pesavento TE, Osei K, et al. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. Kidney Int 2001;59: 732.
27. Kasiske Bl, Snyder JJ, Gilbertson D, et al. diabetes mellitus after transplantation in the United States. Am J Transplant 2003; 3: 178.
28. Jindal RM, Hjelmesaeth J. impact and management of posttransplant diabetes mellitus. Transplantation 2000; 70: S58.
29. Arner P. Gunnarsson R, Blomdahl, et al. Some characteristics of steroid diabetes: A study in renal transplant recipients receiving high dose corticosteroids therapy. Diabetes Care 1983; 6: 23.
30. Sumrani NB, Delaney V, Ding Z, et al. diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era: An analysis of risk factors. Transplantation 1991; 51: 343.
31. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, et al. long-tem survival in renal transplant recipients with graft function. Kidney Int 2000; 57: 307.
32. Markell M. clinical impact of posttransplant diabetes mellitus. Transplant proc 2001: 33 (5A suppl): 19S.
33. Roth D, Milgrom M, Esquenazi V, et al. posttransplant hyperglycemia. Transplantation 1989; 47: 278.
34. John Pr, Thuluvath PJ. Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus, Liver Transpl: 2002; 8: 708.
35. Benhamou PY, Penfornis A. Natural history, prognosis and management of transplantation-induced diabetes mellitus. Diabetes Metab 2002: 28: 166.
36. Friedman EA, Shyh T.P, Beyer MM, et al. posttransplant diabetes in kidney transplant recipients. Am J Nephrol 1985; 5: 196.
37. Boudreaux JP, McHugh L, Canafax DM, et al. The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients. Transplantation 1987; 44: 376.
38. Vesco L, Busson M, Bedrossian J, et al. Diabetes mellitus after renal transplantion. Transplantation 1996; 61: 1475.

39. Revanur VK, Jardine AG, Kingsmore DB, et al. Influence of diabetes mellitus on patient and graft survival in recpiente of kidney transplantation. Clin transplant 2001; 18: 89.
40. United States Renal Data System. USRDS 2002: Annual Data Report. Bethesda,MD. the National institutes of health, National institutes of diabetes and Digestive and kidney Diseases, 2002, Available at: http://www.usrds.org/refernce.htm. Accessed 14 January 2003.
42. Foley Rn, Parfery PS,Sanak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease.Am J Kidney Dis 1998;32(suppl 3):S112
43. Jardine A. Assessing cardiovascular risk profile of immunosuppressive agents. Transplantation 2001; 72: S81.
44. Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L, et al. ischemic heart disease: Major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. Transplantation 1995;60: 45I.
45. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, et al. Cardiovascular disease after renal transplantation. J Am Soc Nephrol 1996: 7: 158.
46. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. explained and unexplained ischemie heart disease risk after renal trnasplantaion. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1735.
47. Harris MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. Diabetes Care 1989; 12: 464.
48. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk facor for ischemic heart disease. N Engl J Med 1996; 334: 952.
49. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, et al. hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: The 22-year follw-up results of the Helsinki Policemen Study. Circulation 1998; 98: 398.
50. Bjornholt JV, Erikssen G, Asser E, Fasting blood glucose: An underestimated risk factor for cardiovascular death. Results from a 22-year follow-up of healthy nondiabetic men. Diabetes Care 1999; 22: 45.
51. David DS, Cheigh JS. Braun DW, et al. HLA-A28 and steroid-induced diabetes in renal transplant patients. JAMA 1980; 243: 532.

52. Neylan JF. Racial differences in renal transplantation after immunosuppressant with tacrolimus versus cyclosporine. Transplantation 1993; 66: 515.
53. McIntyre EA, Walker M. Genetics of type 2 diabetes and insulin resistance: Knowledge from human studies. Clin Endocrinol (Oxf) 2002: 57: 303.
54. Depczynski B, Daly B, Campbell LV, et al. predicting the occurrence of 2diabetes mellitus in recipients of heart transplants. Diabet Med 2000; 17: 15.
55. Bumgradner GL, Henry ML, Elkhammas E, et al. obesity as a risk factor after combined pancreas/kidney transplantation 1995; 60: 1426.
56. Maigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: The Framinghan Offspring Study. JAMA 2000; 283: 221.
57. Knoebler H, Stagnaro-Green A, Wallenstein S, et al. Higher incidence of diabetes in liver transplant recipients with hepatitis C. J Clin Gastroenterol 1998; 26: 30.
58. Bloom RD, Rao V, Weng F, et al. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. J Am Soc. Nephrol 2002; 13: 1374.
59. Starzl TE, Marchioro TL, Rifkind D, et al. factors in successful renal transplantation. Surgery 1964: 56: 296.
60. Krentz AJ, Dmitrewaski J, Mayer D, et al. Effects of immunosuppressive agents on glucose metabolism: Implications for the development of post-transplant diabetes mellitus. Clin Immumother 1995; 4: 103.
61. Gunnareson R, Lundgren G. Magnussion G, et al. Steroid diabetes: A sign of overtreatment with steroids in the renal graft recipient? Scand J UrolNephrol suppl 1980; 54: 135.
62. Hjelmesaeth J, Hartmann A, Kofsted J, et al. Tapering off prednisolone and cyclosporine the first year after renal transplantation:The effect on glucose tolerance. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 829.
63. Hricik DE, Bartucci MR, Moir EJ, et al. Effects of steroid withdrawal on posttransplant diabetes mellitus in cyclosporine-treated renal transplant recipients. Transplantation 1991; 51: 374.

64. Hollander AA, Hene RJ, Hermans J, et al. Late prednisone withdrawal in cyclosporing-treated kidney transplant patients: A randomized study J Am Soc Nephrol 1997; 8:294.
65. Benhamou PY,Penfornis A.natural history,prognosis and management of transplantation-induced diabetes mellitus.diabetes metab.2002;28:166-175
66. European FK 506 Multiecentre Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus to cyclosporine in prevetion of liver allograft rejection. lancet 1994; 344: 423.
67. Woo M, Przepiorka D, Ippoliti C, et al. Toxicities of tacrolimus and cyclosporine A after allogenic blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 1997;20:1095.
68. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: Morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. Transplantation 1999; 68: 396.
69. Kur F, Reichenspurner H, Meiser BM, et al. Tacrolimus (FK 56) as primary immunosuppressant after lung transplantation. Thorac Cardiovasc Surg 1999; 47: 174.
70. Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, et al. Post transplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: Analysis of incidence and risk factors. Transplantation 2001; 72: 1655.
71. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, et al. Meta-analysis of post-transplantation diabetes (PTDM) in patients receiving calcinerurin inhibitors (CNI). ATC 2002. Am J Transplant 2002; 2(suppl 3): Poster (SA-PO507).
72. Drachenberg CB; Klassen DK; Weir MR et all. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation.Transplantation 1999 Aug 15;68(3):396-402
73. Emre S; Genyk Yk et all. Treatment of tacrolimus-related adverse effects by conversion to cyclosporine in liver transplant recipients. Transpl Int 2000;13(1):73-8

74. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: The Diabetes Intervention Stud, 11-year follow-up Diabetologia 1996; 39: 1577.
75. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of criteria in Europe. Lancet 1999; 354: 617.
76. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidedlines for the management of diabetes mellitus: The AACE system of intensive diabetes self-management-2002 update. Endoct Pract 2002; 8(suppl 1): 41.
77. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. Diabetes Care 2002; 25(suppl 1): S71.
78. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease: The Modification of Diet in Renal Disease Study. Ann Intern Med 1995; 123: 754.
79. Hernandez D, Lacalzada J, Salido E, et al. Regression of left ventricular hypertrophy by lisinorpril after renal transplantation; Role of ACE gene Polymorphism. Kidney Int 2000; 58: 889.
80. Vincenti F et all. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. Am J Transplant. 2007 Jun;7(6):1506-14. Epub 2007 Mar 12.
81. Hoitsma et all.relative risk of new-onset diabetes during the first year after renal transplantation in patient receiving tacrolimus or cyclosporine immunospppression.clin transplant 2006;20:569-664.
82. Kasiske BL et all. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. Am J Transplant 2003 Feb;3(2):178-8.
83. Bloom RD; Rao V; Weng F; Grossman RA; Cohen D; Mange KC.Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. J Am Soc Nephrol 2002 May;13(5):1374-80